

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

DROCOURT Gilbert, Emile

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 19 Août 1941, à Paris (XIII^e).

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU SYNDROME DE PLUMMER-VINSON
ou SYNDROME DE KELLY-PATERSON.**

**A propos d'un cas ayant entraîné
une sténose quasi-complète de l'œsophage cervical.**

Président : Mr. Paul PIALOUX, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1971

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

DROCOURT Gilbert, Emile

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 19 Août 1941, à Paris (XIII^e).

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU SYNDROME DE PLUMMER-VINSON
ou SYNDROME DE KELLY-PATERSON.**

**A propos d'un cas ayant entraîné
une sténose quasi-complète de l'œsophage cervical.**

Président : Mr. Paul PIALOUX, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1971



A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

Avec toute mon affection.

A Monsieur le Professeur P. PIALOUX

Titulaire de la Chaire
de Clinique oto-rhino-laryngologique de Paris

Qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A MON MAÎTRE

Monsieur le Docteur J. SIARDET

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Saint-Denis

Qui a eu la gentillesse de
m'accepter dans son service
et de qui j'ai tant appris.

Je lui dois le sujet de cette
thèse pour laquelle il m'a
aidé et guidé dans sa rédaction.

En témoignage de ma profonde
reconnaissance pour la valeur
de son précieux enseignement.

A Monsieur le Professeur J.-N. MAILLARD

Chirurgien de l'Hôpital Louis-Mourier - Colombes

Qui a eu la bienveillance de
me faire profiter de sa grande
expérience en portant intérêt
à ce travail.

Qu'il soit ici remercié pour
sa gentillesse et sa simplicité.

A Monsieur le Professeur J. LEROUX-ROBERT

Professeur au Collège de Médecine
Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

En remerciement de son précieux enseignement qui restera pour moi inoubliable.

A Monsieur le Professeur PAQUELIN

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Trousseau

Qui a guidé mes premiers pas dans la spécialité.

En remerciement de ses précieux conseils et de la valeur de son enseignement.

A Monsieur le Docteur J. RIGAULT

Assistant de l'Hôpital de Saint-Denis

A tous les Attachés d'Oto-rhino-laryngologie
de l'Hôpital de Saint-Denis

Qui quotidiennement m'ont fait bénéficier de leurs conseils et de leur expérience.

Qu'ils soient tous assurés de ma gratitude.

A TOUS MES MAÎTRES D' EXTERNAT :

- Monsieur le Docteur ROUVILLOIS
- Monsieur le Professeur LOEPER
- Monsieur le Professeur VERGEZ
- Monsieur le Professeur GRIVAUX

Qui m'ont fait aimer la
médecine, accueilli avec
bienveillance,

Que je remercie pour leur
enseignement,

En témoignage de mon admi-
ration et de mon respect.

Avec tous mes remerciements
pour la collaboration que m'ont apportée
les Laboratoires CHAUVIN - BLACHE et CHIBRET.

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU SYNDROME DE PLUMMER-VINSON OU SYNDROME DE KELLY-PATERSON

A PROPOS D'UN CAS AYANT ENTRAÎNÉ UNE STÉNOSE
QUASI COMPLÈTE DE L'ŒSOPHAGE CERVICAL

I N D E X

~~CONFIDENTIEL~~

INTRODUCTION.....	17
HISTORIQUE.....	21
PRESENTATION DU CAS	27
ETUDE DE LA DYSPHAGIE SIDEROPENIQUE.....	37
- Considérations générales.....	38
- Etude clinique :	40
Période de début	40
Période d'état.....	41
- Examens complémentaires.....	50
- Evolution et pronostic :	54
Evolution spontanée	54
Evolution sous l'action du traitement	55
Problème de la cancérisation.....	56
- Formes cliniques	59
- Diagnostic.....	62
- Anatomie pathologique	65
- Thérapeutique.....	68

ETIO-PATHOGENIE	75
- Exposé des théories	76
- Discussion des théories	87
INCIDENCE DE LA GASTRECTOMIE SUR LE KELLY-PATERSON	93
DISCUSSION DE NOTRE CAS	101
CONCLUSIONS.	109

ALPHABETIQUE

INTRODUCTION

Affection commune chez les Scandinaves et les Anglo-saxons, le syndrome de PLUMMER-VINSON ou plus exactement syndrome de KELLY-PATERSON ou encore dysphagie sidéropénique, est une maladie assez rare en France. Depuis le premier cas rapporté en 1936 par BENHAMOU et COHEN-SOLAL, on ne compte guère, dans la littérature française, qu'une cinquantaine de cas. Deux raisons peut-être peuvent expliquer cela : la fréquence certainement moins grande du syndrome en France, mais probablement aussi une méconnaissance de ce syndrome auquel on n'a peut-être pas encore le réflexe de penser lors d'une dysphagie.

Ce travail aura donc un double but :

= D'une part, après un bref rappel historique du syndrome, il rapportera l'observation d'un cas exceptionnel.

Il s'agit d'une femme de 41 ans, qui souffrait depuis une quinzaine d'années de dysphagie associée à une anémie hypochrome sidéropénique, apparue à la suite d'une gastrectomie partielle pour un ulcère duodénal. Le diagnostic de KELLY-PATERSON n'ayant été fait précisément qu'au stade où la sténose oesophagienne était quasi complète et où le traitement médical était dépassé, une résection oesophagienne a été nécessaire.

L'intérêt de ce cas est multiple :

a) - Il montre notamment que la membrane oeso-

phagienne bénigne qui est en cause peut aller jusqu'à former une sténose complète de l'oesophage, ce que l'on n'avait encore que très rarement signalé.

b)- La cure chirurgicale de cette affection, que cette malade a subie, est extrêmement rare. Ordinairement, lorsque les lésions ne sont pas trop évoluées, le traitement médical, parfois accompagné de quelques dilatations oesophagiennes, est remarquable par la constance de ses bons résultats.

c)- Enfin, cette intervention a permis une étude histologique de la pièce anatomique. En effet, jusqu'à présent, les auteurs n'avaient que du matériel nécropsique ou des biopsies partielles faites lors d'oesophagoscopie.

Très peu de cas semblables ont été relevés dans la littérature mondiale. A notre connaissance, il doit s'agir du deuxième cas de ce genre, c'est-à-dire opéré, encore que l'autre, publié aux U.S.A. en 1954 par A. IDDLES, soit différent, puisqu'il n'y a pas eu de résection, mais une simple myotomie péri-oesophagienne.

= D'autre part, il nous a semblé intéressant de reprendre, après une étude clinique et paraclinique détaillée du syndrome, le problème évolutif et étio-pathogénique si discuté. Ce travail rapportera les données nouvelles et, à la lumière de ces acquisitions les plus récentes, il essaiera de faire le point de l'état actuel des publications, surtout anglo-saxonnes, consacrées à la pathogénie de cette affection. Nous essaierons de rendre compte des relations existant entre des signes aussi disparates

- qu'une dysphagie, traduisant une atteinte oesophagienne ;

- qu'une anémie, conséquence des perturbations touchant les éléments figurés du sang et les composants plasmatiques ;

- qu'une cheillite, une glossite, signes d'une atteinte épithéliale ;

- que des lésions de la peau et des phanères entre autres...

Enfin, un chapitre particulier essaiera de savoir si la gastrectomie partielle, subie 20 ans auparavant par la patiente, a pu jouer un rôle dans le développement de l'affection.

HISTORIQUE

Le syndrome de PLUMMER-VINSON s'est édifié par touches successives, chaque auteur de 1912 à 1935 enrichissant le tableau d'apports nouveaux. Après 1935, les études ont surtout porté sur les problèmes étio-pathogéniques.

De nos jours, ce syndrome est défini avec suffisamment de précision pour s'individualiser et constituer une entité pathologique.

On peut diviser son histoire en trois périodes:

- 1)- Période de début jusqu'en 1922.
- 2)- Période clinique jusqu'en 1936.
- 3)- Période actuelle : recherches pathogéniques.

I) - DEBUT.

- Déjà, en 1681, SYDENHAM écrivait "que les esprits animaux accumulés se jettent en foule et avec impétuosité sur les muscles du pharynx et du larynx, produisant des spasmes". Par ailleurs, il souligne que ces accidents se voient surtout chez les femmes qui ont perdu trop de sang par la saignée, l'accouchement ou le jeûne carné trop prolongé. Il souligne enfin que Mars (le fer) fortifie le sang et porte remède aux pâles couleurs.

- Ce n'est que bien plus tard que MORIEZ, en

1889, associe, dans sa thèse d'agrégation, chlorose et spasme hystérique.

- BLANKENSTEIN, 1893, retrouve cette association particulière chez une de ses malades.

- Résumant l'enseignement de CHARCOT à La Salpêtrière, dans un Traité sur l'hystérie, GILLES DE LA TOURETTE, en 1895, montre la fréquence de l'association des états anémiques et des dysphagies spasmodiques, surtout chez les femmes au moment de la ménopause.

- 1912 : PLUMMER, aux U.S.A., qui s'intéressait particulièrement à l'oesophagoscopie et au cardiospasme, fait part de ses constatations oralement à VINSON. Il pense alors que la dysphagie est provoquée par un spasme hystérique. Celui-ci s'inspirera de cette communication orale lors de sa description détaillée du syndrome, dix ans après. Mais lui-même n'a jamais rien publié sur la question.

- Entre temps, BRONNER (1913) note l'existence de fissures labiales et de lésions d'oesophagite avec dysphagie chez des femmes de 30 à 60 ans. MOSHER, en 1917, fait une description détaillée des membranes oesophagiennes.

- En 1919, deux auteurs anglais, KELLY et PATERSON, dans des communications à la "Royal Society of Medicine", et indépendamment l'un de l'autre, fournissent, sous les titres respectifs "Le spasme de l'orifice oesophagien" et "Un type clinique de dysphagie"; une première étude descriptive de cette dysphagie.

PATERSON décrivait les troubles dysphagiques et mentionnait les signes d'accompagnement tels que perlèche, l'aspect lisse de la langue dont il fait une biopsie. Il note déjà la fréquence des cancers buccaux et hypopharyngiens chez la femme atteinte. Mais il méconnaît les rapports avec l'anémie. C'est le mérite de KELLY, la même année, de signaler la

survenue de ces différents troubles au cours d'une anémie chronique. Il insiste particulièrement sur la fréquence féminine, leur façon spéciale de s'alimenter, la fatigabilité, les modifications des lèvres, de l'hypopharynx, et précise l'existence des plis et membranes oesophagiennes.

- C'est en 1922 que VINSON reprend les idées de ces auteurs, dans un important travail basé sur 69 cas (dont 12 hommes) observés à la "Mayo Clinic". Le "spasme" siègerait à l'extrémité supérieure du tube digestif et serait considéré comme secondaire à l'anémie. Il y ajoute un signe accessoire : la splénomégalie. C'est depuis cette publication que l'ensemble symptomatique porte le nom de "syndrome de Plummer-Vinson".

II) - PERIODE CLINIQUE.

La maladie, à partir de ce moment, est bien individualisée. Les cas publiés par les Anglo-américains et les Scandinaves étaient de plus en plus nombreux.

- Les différentes lésions sont minutieusement étudiées.

- Quelques symptômes accessoires s'ajoutent à l'ensemble :

. 1925 : GOLDBERGER et TANNER insistent sur les lésions des lèvres qu'ils appellent "cheilosis".

. En 1926 : MOERSCH et CONNOR notent l'association d'une anémie avec lésion de glossite et chute précoce des dents.

. En 1931 : WITTS note splénomégalie dans un tiers des cas.

. En 1933 : SUZMAN publie la première autopsie.

. En 1934 : HURST remarque l'identité de la langue bicornéenne de Hunter avec la langue lisse du Plummer-Vinson.

. En 1935 : HOOVER redécrit les membranes oesophagiennes observées à l'oesophagoscopie, et WASSINK montre la fréquence de la précession du syndrome de Plummer-Vinson dans les cas de cancer de l'hypopharynx, de la cavité buccale et de l'oesophage chez la femme.

. En 1936 enfin, KLABER reprend, pour décrire la déformation des ongles, un terme créé en 1897 par HELLER : la koïlonychie.

III) - PÉRIODE DE RECHERCHE ÉTIOLOGIQUE.

Depuis 1939, à l'occasion de nouvelles observations plus fréquentes car mieux connues, les études s'orientent vers le problème étio-pathogénique et celui des déviations cancéreuses.

AHLBOM met l'accent sur la fréquence des cancers rétro-cricoïdiens chez la femme, dont 90 % ont présenté un syndrome de Plummer-Vinson dans les antécédents. MAC GEE et GODWIN (1938) rapportent une nouvelle autopsie. En 1939, dans une magistrale étude, WALDENSTROM et KJELLBERG, à propos d'une étude sur 54 cas, établissent de façon précise les images radiologiques du syndrome nécessitant pour les obtenir une technique rigoureuse. De plus, ce sont les premiers qui attachent une plus grande importance au taux du fer sérique qu'au taux d'hémoglobine, trois de leurs cas ayant une hémoglobine normale avec un fer sérique abaissé. Ils proposent dès lors d'appeler ce syndrome "la dysphagie sidéropénique".

- En 1941, BICHEL et MEULENGRACHT, pour la première fois, proposent une autre thérapeutique, admettant le rôle d'une ariboflavinose dans l'étiologie du syndrome. Ils traitent plusieurs cas par

la riboflavine pure et ont quelques succès partiels.

- En 1941 également, MEYER A. émet l'hypothèse d'une lésion nerveuse, notamment parasymphatique, à l'origine du syndrome.

- En 1946, SAVILATHI, à l'occasion d'une nouvelle autopsie, précise les données anatomo-cliniques.

Les publications se multiplient par la suite, en Amérique, en Angleterre, en Scandinavie, en Italie, en Suisse, en France, en Argentine, mais sans apporter d'éléments nouveaux jusqu'en 1949 où FERRANDO-BOTET montre la parenté du syndrome avec une forme neurologique de l'avitaminose PP. Au traitement martial, il ajoute le complexe vitaminique B.

Les signes radiologiques sont précisés par GERNEZ, en 1949, puis par BRUNTON et EBAN en 1960, par ELWOOD et PITMAN en 1966.

- BONORINO IDAONDO, D'ALOTTO et RESANO signalent pour la première fois des échecs de la thérapeutique martiale, et CHARLIN, au cours d'un Congrès de Médecins aliénistes et neurologistes de Franche-Comté, insiste sur le rôle complexe des carences dans la genèse de l'affection, qui souvent peut se présenter sous un aspect purement psychique, rejoignant ainsi les premières conclusions de VINSON.

- En 1951, F. MOUTIER présente un rapport sur l'ensemble de la question. LEGER rapporte de nouveaux cas d'évolution cancéreuse. Il émet de sérieuses réserves quant au pronostic du syndrome de Plummer-Vinson, considéré jusque là encore comme bénin.

Par la suite, les observations se succèdent, tant à l'étranger qu'en France. (Signalons MOULONGUET, GRIVAUX, BEUREGARD, BOURGEOIS, TARLE, CAMENA D'ALMEIDA, FRIEZ, GOIRAULT, JOUANNEAU, SIGUIER, ANDRE).

La majorité soulignent l'état précancéreux du syndrome.

BEUTLER, en 1957, suggère l'hypothèse d'une altération cellulaire par modification de certains enzymes dont le fer serait un élément essentiel.

C'est en 1954 qu'aux U.S.A. et pour la première fois, IDDLIES signale le cas d'une femme atteinte d'un Kelly-Paterson ayant entraîné une sténose complète de l'oesophage sur laquelle il a été obligé d'intervenir chirurgicalement.

En 1960, SACREZ publie également le cas d'un jeune enfant atteint d'une sténose congénitale de l'oesophage, sur laquelle s'est greffé un Kelly-Paterson et qui a nécessité une oesophagectomie.

PRÉSENTATION DU CAS

- Madame P..., originaire de Fréjus, avait 41 ans lorsqu'elle vint à nous pour la première fois en 1969 pour dysphagie quasi complète. Mariée, mère d'un enfant, elle est elle-même l'aînée d'une famille qui compte quatre frères et deux soeurs, chez qui aucune anémie ni dysphagie ne fut retrouvée. Elle est bien portante jusqu'en 1946, où l'on découvre un ulcère du duodénum qui est opéré. On lui fait donc, à l'âge de 19 ans, une gastrectomie partielle type "Finsterer". Elle pèse alors 45 kg.

- Ce n'est que 7 ans plus tard qu'apparaissent ses premières gênes pour avaler. Elle ressent une brûlure, une impression de déchirure pharyngée au passage des aliments. Elle consulte un O.R.L. qui pense à un trouble psychique et prescrit des calmants. Cette gêne durera, mais de façon inégale, pendant 4 à 5 ans, jusqu'à sa première grossesse en 1958 où curieusement les troubles s'estomperont. A l'occasion de cette grossesse, on découvre pour la première fois une anémie hypochrome, variant entre 3,5 M et 3,8 M. On lui fait une recherche de sang dans les selles, mais celle-ci reste négative. Les investigations ne sont pas poussées plus loin. Un traitement à la vitamine B12 est institué. Son enfant naît à terme, mais par césarienne ; il est vivant et bien portant.

- Presque aussitôt après l'accouchement, sa gêne réapparaît et semble devenir de plus en plus marquée. Elle mange encore une nourriture normale, mais doit mastiquer très longuement. En 1962, elle a une seconde grossesse qu'elle ne garde que 3 mois,

puis fait une fausse couche attribuée à sa trop grande anémie. Elle note encore à ce moment une amélioration de son trouble durant cette courte période ; mais, aussitôt après, sa gêne réapparaît pour se transformer en véritable dysphagie de plus en plus sévère. Elle supprime le pain, ne mange plus que de la viande hachée, et passe insensiblement à une nourriture semi-liquide. Chaque déglutition l'étouffait tant qu'elle ne recrachait pas tout. Elle avait l'impression d'un véritable blocage qui, par moment, était pris en défaut ; alors, tout passait. Cela l'oblige à manger seule, près d'un évier, et nécessitait de sa part une surveillance de chacune de ses bouchées, ainsi qu'une longue mastication. Elle ne mange pratiquement plus de fruits, ni de légumes frais, et supprimera complètement le poisson, la viande et le foie six mois après.

- On note déjà des fissures et de la perlèche au coin des lèvres, ainsi qu'une friabilité anormale de ses ongles.

- Des examens hématologiques montrent des résultats très significatifs d'une anémie hypochrome hyposidérémique.

. G.R. : 3.000.000, avec malformation importante des érythrocytes et très forte anisocytose et poïkilocytose, avec de nombreux annulocytes et même quelques hématies falciformes. (La résistance globulaire est augmentée aux solutions hypertoniques).

. Hémoglobine est à 40 pour cent.

. Valeur globulaire à 0,66.

. Fer sérique à 25 microgrammes pour 100 ml.

. V.S. normale.

. Bilirubine directe et indirecte normale.

- Une série de radios barytées ; la première, ne montre rien quant au transit oesophagien.

Son médecin élimine une origine hémorragique, ainsi qu'une parasitose (examens coprologiques) et lui fait un traitement symptomatique avec, pour la première fois, du fer qui amène une amélioration passagère.

- En 1965, il l'adresse à un O.R.L., pour un avis et éventuellement une oesophagoscopie. Celui-ci constate que la langue et les voies digestives supérieures sont normales. Devant l'anémie hypochrome sidéropénique associée à la dysphagie, il pense à un spasme de la bouche oesophagienne, faisant partie du syndrome tardif des gastrectomisés. Il ne juge pas nécessaire l'oesophagoscopie à ce stade, la réservant ultérieurement si les troubles spasmodiques s'aggravaient. Il prescrit du fer pour la première fois, de la vitamine B12, de la génotropine et des sédatifs nerveux. Chaque fois qu'elle prenait du fer, elle constatait une amélioration de son trouble, mais les traitements étaient trop intermittents et à dose trop faible, tant et si bien que sa dysphagie reprend et qu'elle continue de maigrir. Elle a perdu 4 kilos.

- En 1966, une nouvelle série de clichés de tout l'axe digestif est pratiquée. Ici encore, l'oesophage paraît normal, sans lésion pariétale décelable ; le reste est également normal ; tout au plus note-t-on un léger reflux dans l'anse afférente. Cependant, rétrospectivement, lorsqu'on regarde les clichés, on aperçoit des plis longitudinaux à la partie toute initiale de l'oesophage ; mais les clichés n'ont pas été centrés sur ces premiers centimètres.

. Les examens hématologiques se sont améliorés sous le traitement martial :

- L'anémie remonte à 4.000.000 environ.
- L'hémoglobine oscille entre 60 et 90 %.
- La valeur globulaire varie entre 0,7 et 0,9.
- Le fer sérique remonte au-dessus de 75 microgrammes pour 100 ml, et même lors d'un examen obtiendra-t-on le chiffre de 142.

DATES	G.R.	Hb	V.G.	FER SÉRIQUE
13- 5-1961	4.450.000	90 %	1,02	
11- 7-1961	3.700.000	90 %	1,2	
10- 8-1961	4.250.000	90 %	1,07	
22- 5-1962	3.300.000	80 %	1,1	
1- 8-1962	3.650.000	80 %	1,1	
28- 6-1963	3.900.000	70 %	0,8	25 %
21- 7-1963	3.000.000	40 %	0,66	
10- 7-1964	4.250.000	90 %	1,07	
3- 5-1965	3.650.000	8 g	0,75	88 %
1- 7-1965	3.850.000	8,3 g	0,73	92 %
13-10-1965	4.180.000	9,8 g	0,80	
14- 6-1966	4.150.000	10,6 g	0,90	
21- 6-1966	4.150.000	60 %	0,66	75 %
26- 7-1966	4.750.000	90 %	0,9	
22- 7-1968	3.650.000	10,3 g	0,95	

TABLEAU ÉVOLUTIF DE L'ANÉMIE,
DE L'HEMOGLOBINE, DE LA VALEUR GLOBULAIRE
ET DU TAUX DE FER SÉRIQUE.

. Une ponction sternale faite à ce moment montre :

1)- une réaction érythroblastique s'objectivant par l'abaissement du rapport G/E = 2 (au lieu de 3 à 4). Cependant, cette réaction est modérée, la P.S. ayant été faite à un moment où l'anémie globale était modeste.

2)- un ralentissement de la maturation des érythroblastes s'objectivent par l'indice d'immaturité élevé de la lignée rouge (18 au lieu de 5 à 6) et par l'aspect de la courbe de maturation. Ce ralentissement étant caractéristique des carences (martiale ou autres) ou de la mauvaise utilisation de certains éléments entrant dans la composition de l'hémoglobine.

3)- La coloration par le bleu de Prusse montre une diminution des sidéroblastes et des granulations du fer, en particulier dans les derniers stades de la maturation. De plus, le cytoplasme est souvent irrégulier, mal limité, effiloché. Cet aspect, comme celui de la diminution des sidéroblastes, traduit une mauvaise incorporation du fer.

L'hématologiste admet l'hypothèse d'une double carence. Comme à ce moment le fer sérique n'est pas notablement effondré, il considère comme probable qu'intervient un autre facteur, très vraisemblablement une mauvaise absorption de vitamine B6.

. Une protidémie revient normale à 71 g/l.

- Inquiète devant la progression de son état, Mme P... courra d'un médecin à l'autre (pas moins de six), ne facilitant pas de cette façon la surveillance qu'impose un tel état. Entre temps, sa dysphagie lui impose un régime de plus en plus liquide, à base de soupes au vermicelle, de fromages frais liquides et de biscottes beurrées ; rien d'autre. A titre indicatif, elle mettait environ une demi-heure pour avaler une assiette de soupe, et 20 minutes pour manger une biscotte. Elle maigrit toujours, sa fati-

gabilité devient extrême. Une asthénie physique et psychique transforme cette femme de 40 ans en véritable infirme. Son moral est atteint ; elle est déprimée, aigrie. Son entourage la prend pour une "psychique".

- En Août 1969, le Docteur J. SIARDET, qui la voit en vacances, lui fait refaire un transit oesophagien, à Saint-Tropez, par le Docteur BLANC, avec des indications précises, et qui pour la première fois sera instructif. Il montre un rétrécissement serré, annulaire, mince, de l'oesophage cervical, du type d'une membrane, à hauteur de C6 et légèrement excentré à gauche. Cette sténose n'est surmontée que d'une distension très minime du segment sus-jacent. Il n'apparaît pas d'image évidente d'ulcération, ni d'infiltration pariétale, mais une légère ondulation sous-stricturale de 3 à 4 mm sur la paroi postérieure de l'oesophage, qui forme des stries ou des coups d'ongles parallèles au diaphragme. Le moignon gastrique fonctionne normalement.

Une oesophagoscopie s'impose. On dirige la malade sur Paris. Le Docteur SIARDET la revoit dans son service d'O.R.L. à Saint-Denis et lui fait une oesophagoscopie. Là, il tombe sur un rétrécissement infranchissable, immédiatement sous la bouche oesophagienne, et cherche en vain le perthuis communiquant avec l'oesophage. Il ne note pas d'oesophagite mais simplement un aspect cicatriciel blanchâtre de la muqueuse par endroits.

- Devant cette sténose quasi complète (répétons que seuls les liquides passent encore) et l'inefficacité du traitement, la malade est immédiatement confiée aux chirurgiens de l'Hôpital Beaujon. Elle entre le 30 Septembre dans le service du Pr. Ag. Jean-Noël MAILLARD. Elle est alors dans un état de dénutrition impressionnant. Elle ne pèse que 36 kg. Son teint est pâle, sa peau sèche, peu élastique, ses cheveux secs et cassants. On trouve une importante cheilite aux commissures labiales ; la langue est d'un aspect sensiblement normal. Mais l'état dentaire est

déplorable ; elle a perdu 9 dents, 9 autres sont couronnées et toutes celles qui restent sont cariées. On note également un aplatissement des ongles qui sont striés et cassants et qui ont perdu leur aspect convexe sans toutefois présenter une koïlonychie vraie. Elle n'est pas ménopausée ; ses règles durent 5 à 6 jours et sont très abondantes. L'examen clinique, par ailleurs, est normal. On ne retrouve pas de troubles du transit liés à la gastrectomie (dumping syndrome, diarrhée, ...). On ne palpe pas de rate.

- Ses examens sont faits en urgence et elle est opérée le lendemain, le 1-10-1969, par le Pr. Jean-Noël MAILLARD, qui est obligé de lui faire une résection oesophagienne termino-terminale. Pour cela, il fait une cervicotomie pré-sterno-mastoïdienne, dont voici le compte rendu opératoire.

"Découverte de la jonction pharyngo-oesophagienne. L'oesophage est extérieurement normal. A l'aide d'une bougie introduite dans le pharynx, on repère la zone de sténose. La paroi postérieure de l'oesophage est incisée longitudinalement. On découvre un diaphragme muqueux avec un perthuis de moins de 1 mm de diamètre. Ce diaphragme est souple, sauf en avant où la sous-muqueuse est fibreuse. La muqueuse est aisément décollable de la musculuse.

"Résection circulaire de la muqueuse au niveau du rétrécissement, pour réaliser une anastomose bout à bout pharyngo-oesophagienne. On mobilise l'oesophage cervical. Le plan musculaire antérieur est conservé. Anastomose muco-muqueuse termino-terminale aux points de nylon séparés. Anastomose musculaire en arrière.

"En fin d'intervention, la bougie la plus grosse passe sans frottement.

"Pose d'un drain et fermeture des plans".

- La pièce opératoire est envoyée à l'anatomo-

pathologiste. Les suites opératoires sont simples.

. Le 4-10-1969 : reprise de l'alimentation liquide, puis de l'alimentation diététique. Tout passe normalement.

. Le 8-10-1969, on effectue un premier contrôle radiologique. On ne voit plus de sténose, malgré la qualité médiocre des clichés, car la malade redoute encore la déglutition.

La réponse histologique montre qu'il s'agit bien d'une affection non maligne et strictement localisée.

" Le fragment est tapissé d'une muqueuse oesophagienne amincie, légèrement leucoplasique. Elle ne comporte aucune zone tumorale. Elle est interrompue par une petite ulcération en coin qui s'enfonce dans la fibrose sous-jacente, tapissée de fibrine. On ne trouve pas de remaniements suppuratifs dans le conjonctif sous-jacent qui est creusé de nombreux vaisseaux dilatés et congestifs".

- Une recherche du fer dans la paroi est effectuée par la coloration de Turnbull et se révèle négative.

- Elle sort de l'hôpital le 10-10-1969, avec un traitement à base de JECTOFER* injectable. Elle revient un mois plus tard pour un contrôle radiologique qui montre une déglutition sans gêne ni retard et un transit normal. Un simple ressaut pariétal traduit l'expression de l'anneau anastomotique qui conserve une bonne souplesse et ménage une lumière d'un calibre fonctionnellement suffisant.

- Cliniquement et psychiquement, elle est transformée ; elle mange normalement ; elle a pris 3 kg. ; son anémie a disparu.

- Le 4-12-1969, on lui refait une oesophagos-

copie qui se passe très simplement. On distingue le bourrelet cicatriciel, mais plus de sténose. Une bougie 36 passe facilement.

- Elle est adressée au Laboratoire des Isotopes de l'Hôpital Saint-Louis, pour faire une étude radio-active de l'absorption de son fer ionique, afin de chercher si la cause ne serait pas une mal-absorption du fer au niveau du tube digestif. Effectué en comparaison d'un indicateur inerte radio-actif, le Barium 133, le résultat est normal.

Elle "retourne chez elle" avec un traitement de fer injectable pour six mois. La cheilite commissurale a disparu, les ongles sont moins cassants, et sa dernière formule sanguine est presque normale (6-5-1970) :

- . G.R. : 4.300.000
- . Hémoglobine : 13,5 g
- . Hématocrite : 39

soit une concentration globulaire moyenne en hémoglobine de 34 %, ce qui est normal.

Elle pèse 42 kg, soit presque son poids d'il y a 10 ans, et mène une existence tout à fait normale. Nous nous proposons de la suivre cependant régulièrement, pour dépister une éventuelle dégénérescence néoplasique.

ETUDE DE LA DYSPHAGIE SIDÉROPÉNIQUE

Nous essaierons de faire, dans cette étude, une description aussi détaillée que possible du syndrome, en y incluant la plupart des contributions apportées par les auteurs ayant publié sur la question.

Nous grouperons tous ces éléments en un plan qui essaiera de faire ressortir les signes essentiels.

Nous étudierons donc successivement :

- 1)- Considérations générales.
- 2)- Etude clinique proprement dite.
- 3)- Examens complémentaires.
- 4)- Formes cliniques et diagnostiques.
- 5)- Evolution et pronostic.
- 6)- Anatomie pathologique.
- 7)- Etio-pathogénie.
- 8)- Thérapeutique.

Puis, à la lumière de cette étude, nous entamerons une discussion sur les analogies et les différences avec notre cas, en essayant dans la mesure du possible de voir si l'on peut donner une explication pathogénique.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Le facteur géographique et racial

Jusqu'en 1940, son rôle est très net. Il n'est que de regarder les cas décrits pour s'apercevoir que les auteurs en sont anglais, américains, scandinaves et allemands. Depuis, des cas ont été décrits en France, en Italie, en Amérique du Sud et en Europe centrale, mais les grandes statistiques restent anglo-saxonnes et nordiques.

- D'après les statistiques du "Radium Hemmet de Stockholm", 13 % de leurs dysphagiques présenteraient des signes du syndrome. Cela semble bien loin de la fréquence avec laquelle on retrouve ce syndrome en France.

Cette fréquence a permis à WASSING de parler d'une idiosyncrasie de la race anglo-saxonne.

- En France, depuis le premier cas décrit en 1936 par BENHAMOU et COHEN-SOLAL, on ne compte pas plus d'une cinquantaine de cas.

Peut-être faut-il expliquer sa rareté dans les pays latins par la méconnaissance du syndrome.

Certains auteurs parlent d'une immunité dont bénéficierait la race juive.

Le facteur héréditaire

a été évoqué dans quelques rares cas.

MAC GIBSON signale plusieurs cas dans trois générations d'une même famille.

SIMPSON (1939) rapporte le cas d'une femme qui a développé un cancer rétro-cricoidien après une anémie hypochrome ; une de ses sœurs est morte des mêmes symptômes, et une autre sœur souffrait d'anémie et dysphagie.

Plus récemment, WYNDER et FRYER (1958) citent le cas d'un homme présentant un cancer oesophagien et qui aurait toujours souffert de dysphagie ; une de ses soeurs est dysphagique et anémique ; une autre est également anémique.

Enfin, JACOBS, en 1967, signale une mère et sa fille traitées ensemble, alors que deux autres de ses filles sont suivies pour anémie.

Influences saisonnières

L'affection débiterait ou présenterait des paroxysmes plus fréquemment au printemps, ce qui a attiré l'attention des auteurs scandinaves sur le rôle possible de l'alimentation, les périodes hivernales étant le plus souvent carencées en fruits, légumes verts, viandes (WALDENSTRÖM).

L'âge

L'affection serait une maladie du troisième âge.

On ne note que peu de cas avant 20 ou 30 ans, puis leur nombre augmente avec les années, avec maximum net vers 40-50 ans.

En fait, on retrouve des cas de tout âge : des bébés (une fillette de 9 mois citée par GARDINI) à plus de 90 ans (MARTIN).

Le sexe

Par contre, tous les auteurs sont unanimes pour souligner la très nette prédominance féminine, les pourcentages oscillant entre 83 % pour VINSON et 96 % pour KJELLBERG et WYNDER.

Les incidents de la vie génitale : dysménorrhée, ménométrorragie, grossesse, ménopause, sont fréquemment associés au syndrome, ce qui incite certains

auteurs à invoquer les troubles hormonaux comme facteur étiologique.

Les cas masculins sont rapportés au titre de particularités, importantes au point de vue physiopathologique.

o o

ETUDE CLINIQUE *****

La symptomatologie assez vaste du syndrome explique que rarement tous les signes soient réunis au complet. L'aspect clinique des cas publiés par les différents auteurs est, pour cette raison, très variable ; tel symptôme dominant pour l'un, sera considéré comme accessoire pour un autre.

Par l'étude des statistiques, on peut dégager de l'ensemble du tableau clinique les signes cardinaux suivants :

- dysphagie,
- anémie sidéropénique,
- lésion des muqueuses,
- altération de la peau et des phanères.

Mais ces signes constituent déjà un tableau évoluant depuis longtemps.

PÉRIODE DE DÉBUT

Tous les auteurs s'accordent pour affirmer la difficulté de préciser le début et la durée de l'évolution au moment de la première consultation. Il s'agit initialement d'une asthénie, progressive, accompagnée d'une pâleur, d'une modification de l'humeur qui devient triste, d'un léger amaigrissement contrastant avec la conservation de l'appétit. Tous ces signes n'inquiètent que peu le malade, tant ils sont banaux dans la vie quotidienne. Ce n'est que

lorsque le syndrome se complète par les signes digestifs et notamment la dysphagie que nous sommes amenés à les voir.

L'installation insidieuse de cette dysphagie... fait parfois que les patients s'habituent à leur état et ne viennent consulter que lorsque la gêne est déjà très prononcée. Cette phase peut être plus ou moins longue, variant de 15 ans dans le cas de LEGER et GERNEZ à 2 mois dans le cas de BOURGEOIS et TARLE).

- Le début est rarement brusque : quelques semaines chez une femme enceinte (EZES).

- SOTGIU, dans une étude sur les formes frustes, insiste sur le point suivant : lorsque, à l'asthénie et l'amaigrissement, viennent s'ajouter une brûlure pharyngée, un prurit de la gorge, une sensation de striction, plutôt qu'une dysphagie vraie, il faut savoir penser au Plummer-Vinson, même en l'absence d'anémie et de troubles généraux.

PERIODE D'ÉTAT

Plus ou moins vite, le tableau va se compléter. Le malade est très pâle, amaigri, déprimé, accablé par une grande lassitude. Il peut faire une véritable dépression qui aura parfois l'inconvénient de le classer comme "psychique".

Mais un examen attentif permet de reconnaître les quatre éléments principaux du syndrome :

1)- dysphagie :

2)- le syndrome hémato-poïétique avec anémie sidéropénique, splénomégalie et autres altérations humorales ;

3)- modification des muqueuses, surtout linguale et buccale ;

4)- Altération de la peau et des phanères.

A)- La dysphagie.

C'est l'élément le plus important du syndrome.

C'est elle, le plus souvent, qui alarme et motive la consultation. C'est dire l'intérêt pour le spécialiste D.R.L.. Mais ce n'est pas toujours le premier signe.

Elle apparaît rarement brusquement. Son début est en général imprécis, remontant à quelques mois, voire des années. Le malade accuse d'abord des picotements, une sensation de sécheresse constante de la bouche et du pharynx nécessitant l'absorption fréquente de liquides pour humecter les muqueuses et faciliter la déglutition des aliments, déjà gênée.

Graduellement, cette difficulté à avaler s'exagère ; le malade ressent une sensation de brûlure, de douleur très vive, lorsque les aliments atteignent la bouche oesophagienne. Cette dysphagie est élective. Elle porte uniquement sur les aliments solides, alors que les liquides passent normalement ou presque.

Parfois, au lieu de sensation douloureuse, le malade se plaint simplement d'une impression de striction de la gorge, de temps d'arrêt du bol alimentaire après le premier temps de la déglutition faisant songer à la boule hystérique, raison pour laquelle VINSON l'appelle "dysphagie hystérique".

Ainsi, son intensité est donc très variable. Son évolution serait cyclique ; ainsi, elle s'estomperait parfois jusqu'à être oubliée par le malade (FLETT), pour réapparaître brusquement. Au cours d'une même journée, l'intensité des troubles va en croissant jusqu'au soir où la dysphagie peut s'accompagner de dysphonie (REBOUL, WYNDER). Elle est augmentée par la fatigue, les émotions, les menstruations, ce qui conduit ces malades à s'isoler de plus

en plus et à se cantonner dans une vie sédentaire avec des activités physiques restreintes au strict minimum.

Cette dysphagie l'oblige à sélectionner ses aliments, puis à les couper de plus en plus petits, les mâchant longuement et buvant après chaque bouchée, avec parfois la nécessité de pousser du doigt les aliments "coincés dans la gorge" pour les faire passer (ANDRE).

Malgré cette gêne et la restriction alimentaire, l'état général reste relativement conservé et l'amaigrissement ne survient qu'assez tardivement.

Bien que capitale pour le diagnostic, la dysphagie n'est pas un symptôme constant. Ainsi, pour WITTS, elle manque 13 fois sur 120 cas, et, pour WITEY, 15 fois sur 100. Son absence désoriente et gêne considérablement le diagnostic.

L'explication de cette dysphagie est très variable selon les auteurs.

- Pour VINSON d'abord, MOERSCH et CONNOR ensuite, ces symptômes sont dus à l'hystérie, ce qui expliquerait ainsi la prédominance féminine...

- KELLY, le premier, rejette cette idée et émet l'hypothèse d'une fatigue nerveuse, tandis que PATERSON met ces troubles sur le compte d'un spasme du sphincter crico-pharyngien.

- BENHAMOU croit à une parésie de la bouche oesophagienne avec absence de tonicité des fibres musculaires.

- Certains mettent en cause une hypoesthésie de la portion sensitive de l'arc nerveux, due à des troubles circulatoires causés par l'anémie. Mais WILLS fait remarquer que des rechutes peuvent se faire sans dysphagie.

- D'autres (SIMPSON et LINDWALL) citent comme origine de la dysphagie le manque de salive et de mucus lubrifiant et l'existence d'ulcérations superficielles de la muqueuse oesophagienne.

- HURST pense à des lésions inflammatoires ou dégénératives des plexus d'Auerbach.

- Actuellement, la plupart des auteurs, avec SUZMANN, WALDENSTROM, BINGHAM, admettent que la gêne est due à une cause organique constituée soit par les membranes disposées en diaphragme, ou transversalement au niveau de la bouche oesophagienne, soit par le développement d'une tumeur maligne.

B) - Le syndrome hémato-poïétique et les autres altérations humorales.

a) - Anémie et sidéropénie.

Elle se manifeste par la pâleur des téguments; le teint est à la fois pâle et jaune, souvent cireux. Il s'y associe fréquemment une dyspnée d'effort.

C'est le plus souvent une anémie hypochrome, mais pas toujours.

- Le chiffre des hématies oscille autour de 3 millions, avec une nette microcytose.

- Le taux de l'hémoglobine est souvent très abaissé, entre 25 et 70 % (EEEE), avec

- Valeur globulaire moyenne, variant de 0,40 à 0,60,

- S'accompagne d'une baisse de la concentration moyenne en hémoglobine $< 30\%$ qui serait un des meilleurs signes, ainsi qu'une diminution de la charge corpusculaire ou la teneur moyenne en hémoglobine inférieure à 30 microgrammes.

Néanmoins, cette anémie n'est pas non plus un élément constant du syndrome. WALDENSTROM, le pre-

mier, décrit des formes sans anémie ou avec anémie normochrome (WYNDER). Par la suite, on trouve même des cas avec anémie hyperchrome (STAHL, LEBON, JOUANNEAU). En fait, WALDENSTRÖM, THIELE et KÜHL ont montré la possibilité des deux formes et du passage de l'une à l'autre.

La formule blanche semble normale, rarement abaissée.

Le myélogramme est normal, en dehors d'une érythroblastose témoignant de la régénération globulaire.

Il ne semble pas y avoir de parallélisme entre le degré d'anémie et les autres manifestations. On a cru trouver un critère spécifique du syndrome dans le taux du fer sérique. Son abaissement est considéré par de nombreux auteurs comme un élément essentiel, plus instructif que le taux d'hémoglobine. WALDENSTRÖM publie 3 cas où l'hémoglobine était normale et le fer sérique effondré.

SOTGIU et LABO retrouvent la sidéropénie dans 83 % des cas. Le chiffre le plus bas étant celui cité par WALDENSTRÖM avec 10 microgrammes de fer sérique pour un taux normal de 120 microgrammes p. 100 ml.

A cette sidéropénie, il faut ajouter un second examen instructif qui est le pourcentage ou le coefficient de saturation de la sidérophiline (protéine porteuse), normalement de 30 à 40 % et qui, dans ce cas, est abaissé. Il se calcule par le rapport entre la sidéremie et la capacité totale de saturation de la sidérophiline, normalement de 300 à 360 microgrammes/100 ml.

MOUTIER explique cette sidéropénie par défaut d'absorption du fer. En effet, SOTGIU remarque, dans 78 % des cas, une hypochlorhydrie ou une achlorhydrie après stimulation à l'histamine. Or, il existe un rapport étroit entre la sécrétion chlorhydrique et le métabolisme des substances organiques régissant

la respiration cellulaire comme le fer. En effet, la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique est une des plus importantes activités énergétiques de l'organisme "exigeant le déroulement satisfaisant des oxydations cellulaires". D'où le cercle vicieux installé. L'achlorhydrie empêche l'ionisation du fer, dont son absorption, ce qui entraîne l'hyposidérémie qui, à son tour, empêche la sécrétion normale de suc gastrique.

Néanmoins, ce schéma est un peu théorique, car l'hyposidérémie peut manquer et le taux du fer sérique être normal. Donc, il n'aurait pas cette valeur absolue (recherches suédoises de BUFFARD). On pourrait donc concilier fait et hypothèse et admettre des abaissements paroxystiques transitoires du fer...

b)- Splénomégalie et adénopathie.

- La splénomégalie est parfois considérable. PATERSON la retrouvait déjà dans un tiers des cas ; récemment, BINGHAM et LOGAN la retrouvent 6 fois sur 16 cas.

- CHARLIN retrouve dans plusieurs cas une polyadénopathie sur tous les territoires : petits ganglions durs, roulant sous les doigts, non douloureux.

c)- Autres troubles humoraux.

1- L'hypoprotidémie. SOTGIU insiste particulièrement sur ce signe qu'il retrouve dans 47 % de ses cas, avec en plus inversion du rapport Albumine/Globuline. Si l'anémie sidéropénique s'associe à une hypoprotidémie grave, les caractères de l'anémie se modifient en constituant ce que SOTGIU appelle "l'anémie protidopénique", avec une moelle pauvre en érythroblastes et la présence de mégalo blasts expliquant l'existence des formes hyperchromes mégalo blastiques.

2- la riboflavinurie serait modérément augmen-

tée dans les cas récents et très nettement diminuée dans les cas anciens, sans que l'on puisse l'expliquer.

C)- Modifications des muqueuses.

1- Muqueuses digestives.

- Les lèvres sont minces et sans souplesse, souvent accompagnées de cheilite, de perlèche et de croûtelles. Les commissures sont le siège de rhagades souvent eczématisées, ce qui diminue l'ouverture de la bouche (AHLBOM - KRUISINGA) et leur donne l'aspect de "gueule de poisson" (fish mouth) décrit par WYNDER.

MEULENGRACHT et BICHEL mettent ces altérations sur le compte de l'ariboflavinose et, dans 4 de leurs cas, ils ont obtenu la guérison en corrigeant le déficit vitaminique.

- Mais les lésions principales et le plus facilement décelables s'observent au niveau de la langue. Elle n'est que très rarement normale. Le plus souvent rouge vif, inflammatoire et douloureuse, elle est lisse, vernissée et luisante, avec écrasement des papilles.

Son aspect est très semblable à la glossite de HUNTER dans l'anémie de Biermer. Certains malades se plaignent d'une sensation de gonflement douloureux, "la bouche devenant trop petite pour une langue énorme" (HURST). Cette impression d'étroitesse est encore augmentée par le manque habituel de salive entraînant des brûlures avec "sensation de bouche en feu" permanente (SIGUIER).

- Les gencives sont gonflées, pâles et présentent une tendance à s'éroder au moindre frottement.

- Les dents sont soit cariées, soit l'objet d'une chute précoce. A 25 ou 30 ans, ces malades sont le plus souvent édentés et ne peuvent s'accoutumer aux appareils dentaires (WAHLQUIST).

- La muqueuse des joues est également sèche et pâle. Le voile du palais est atteint par le même processus atrophique qui s'étend jusqu'au pharynx et l'hypopharynx qui restent pâles, vernissés (MOERSCH et CONNOR). On ne voit pas de rétention de salive dans les sinus piriformes, comme on le voit en cas de paralysie oesophagienne (MOULONGUET).

En dehors de la bouche, toutes les autres muqueuses peuvent être atteintes. On a rapporté, chez certains, une sensation de sécheresse et de brûlure au niveau des yeux, soulignant la parenté du syndrome de Gougerot-Sjögren avec la dysphagie sidéropénique (GODTFREDSEN).

2.- Les muqueuses génitales.

Souvent, il existe un prurit anal et vulvaire, entraînant des lésions de grattage disparaissant avec le traitement, et de même nature que les lésions buccales.

Les observations rapportant ces symptômes au complet chez un même malade sont en fait rares. Le plus fréquemment, existent les signes buccaux (56 % des cas de SOTGIU), auxquels s'associent les autres selon des combinaisons variables.

D)- Altérations cutanées et des phanères.

- En abordant ces malades, on est frappé par la coloration particulière de leurs téguments. Leur peau est pâle, avec quelquefois des taches ardoisées (GUICHARD), sèche, ayant perdu son élasticité habituelle, ce qui entraîne l'apparition de nombreuses rides et est à l'origine de cet aspect précocement vieilli.

- Par ailleurs, les cheveux sont rares, secs et cassants.

- Mais c'est au niveau des doigts que siègent

les lésions les plus remarquables et plus spécialement les ongles. Ils sont friables, fendillés et sont le siège (surtout l'index et le médus) d'une déformation en forme de cuiller : c'est la koïlonychie, qui relève les bords et permet d'y déposer une goutte d'eau sans la voir glisser. Certains ont voulu en faire un signe pathognomonique.

Quelques auteurs décrivent des troubles vasomoteurs des extrémités : doigts cyanotiques (LEGER).

En conclusion :

Ces modifications extérieures sont très souvent précédées des signes généraux.

Ces malades sont fatigués, pâles, amaigris. Leur caractère est très changeant. Ils sont nerveux, irritables et tristes. Ils peuvent sombrer dans un état apathique plus ou moins complet.

Ces éléments psychiques peuvent parfois même être au premier plan du syndrome et être la cause d'erreurs de diagnostic, comme ce fut le cas pour 4 observations rapportées par CHARLIN et en partie pour notre malade qui fut longtemps considérée comme une "psychique" ...

Il faudra savoir, au moindre doute, s'efforcer de rechercher les différents éléments constitutionnels du tableau clinique, toujours plus ou moins complet, mais dont nous rappelons les éléments capitaux :

- dysphagie,
- anémie sidéropénique,
- lésion cutanéomuqueuse,

et, le diagnostic suspecté, le confirmer par les examens complémentaires indispensables.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1)- Oesophagoscopie.

Elle est d'une grande utilité pour le diagnostic et même, selon certains auteurs (BINGHAM), pour le traitement. TERRACOL, cependant, préfère ne l'entreprendre qu'après la radiographie qui situe auparavant les lésions et rend compte de leur importance. De toute façon, elle doit être faite avec une grande prudence. KELLY et PATERSON insistaient déjà sur les difficultés dues à la fragilité de la muqueuse et "aux spasmes qui augmentent les risques de blessure, même sous anesthésie générale".

La muqueuse pharyngée présente en général un aspect inflammatoire qui peut se poursuivre sur l'oesophage. Elle est amincie, atrophique, pâle, notamment dans les deux-tiers supérieurs du conduit. Quelques auteurs ont rencontré une oesophagite hémorragique (BELTRAMETTI), tandis que LEGER décrit des aspects évoquant la leucoplasie. KELLY et PATERSON, dans leur compte rendu, parlaient surtout de bandes et de plissements resserrant la muqueuse "en rosette" autour de la bouche de KILLIAN.

La plupart des auteurs, comme les Suédois DAVIDSON et MAC GIBBON, mentionnent essentiellement des membranes en croissant implantées sur la face antérieure de l'oesophage, ou en bande circulaire obstruant plus ou moins complètement la lumière oesophagienne. Elles peuvent être si minces que l'opérateur les effondre sans s'en rendre compte. Elles peuvent parfois présenter un obstacle infranchissable et qu'il faut d'abord dilater par passage de sondes. Rarement, ont été décrits des cas de sténose complète, rendant impossible l'oesophagoscopie par absence de pertuis visible, comme dans notre cas et celui de SACREZ.

Nous comprenons ainsi les nombreux cas rapportés où l'oesophagoscopie a provoqué une amélioration

spectaculaire et immédiate de la dysphagie, par rupture des membranes sous la poussée de l'oesophagoscope. Certains la préconisent même à titre thérapeutique, au mépris du risque de rupture si souvent constatée.

Cependant, ces sténoses membraneuses ne sont pas systématiques. BINGHAM et LOGAN ne les retrouvent que 8 fois sur 16 cas.

Ainsi, l'oesophagoscopie peut être normale, comme le signalent MOULONGUET, BOURGEOIS, TARLE, JOUANNEAU..., ne remarquant qu'une muqueuse lisse.

Mise à part l'existence de membranes, il ne semble pas que l'on puisse isoler un aspect endoscopique spécifique.

Il faut remarquer la fréquence de :

- l'oesophagite atrophique à muqueuse lisse;
- l'hyperhémie du pharynx et de la muqueuse sous-jacente ;
- rarement, une oesophagite ulcéreuse : 13 % des cas (SOTGIU).

Ainsi, l'oesophagoscopie est tout de même un examen de premier plan, car elle :

- permet d'objectiver la membrane ;
- permet éventuellement une biopsie (avec d'innombrables précautions) en cas de doute et d'éliminer une autre cause ;
- permet de suivre l'évolution ;
- permet de dépister une éventuelle transformation maligne.

2)- La gastroscopie.

Peu d'auteurs ont poussé plus avant l'examen endoscopique et précisé l'état de la muqueuse gastrique.

MOUTIER la fait dans 7 cas, où il trouve :

- 4 fois, une gastrite atrophique généralisée ;
- 2 fois, une gastrite localisée ;
- 1 fois, une gastrite mixte atrophique sur la face antérieure, hypotrophique sur l'autre.

En fait, nous retrouvons là le caractère dominant de toute la muqueuse digestive : le processus atrophique.

3)- Les signes radiologiques.

Toute dysphagie imposant un examen radiologique de l'oesophage, ce dernier doit être systématique dans la dysphagie sidéropénique ; mais il est difficile, car les images sont petites et parce que l'hypopharynx et l'oesophage cervical sont toujours malaisément radiographiés, en raison de la rapidité des mouvements de déglutition et de la vitesse de progression de la baryte. Le radiologue doit donc être prévenu de la nature des anomalies recherchées pour s'y préparer et appliquer des techniques spéciales.

L'étude de ces lésions pharyngo-oesophagiennes est essentiellement due à WALDENSTRÖM et KJELLBERG, dont le mémoire constitue une mise au point qui n'a subi que très peu de modifications depuis. Il définit les études et les techniques nécessaires pour la mise en évidence des membranes oesophagiennes pathognomoniques.

A la radioscopie, on peut noter parfois un léger ralentissement du transit, mais cela est sans intérêt.

La graphie permettra d'objectiver les membranes. Elles apparaissent comme des petites indentations émanant de la paroi antérieure de l'hypopharynx, derrière le cartilage cricoïde. Lorsqu'elles se développent, elles se projettent dans la lumière oesophagienne. Elles sont d'habitude implantées sur la paroi opposée à l'insertion du muscle crico-

pharyngien, c'est-à-dire au niveau C5-C6. A la longue, l'existence de ces membranes semi-lunaires peut constituer une bande circulaire venant diaphragmer l'oesophage cervical.

Les images spécifiques sont donc dues à l'empreinte de ces membranes sur la colonne barytée. Leur minceur rend leur visualisation très difficile, d'où les nécessités techniques bien codifiées.

Le malade, debout ou en décubitus dorsal, pour ralentir le transit, avale en une fois une grosse bouchée de baryte très épaisse, ce qui est assez difficile pour un dysphagique. Ceci, afin de distendre l'hypopharynx. L'opérateur suit la progression de la baryte et prend des clichés rapides en série lorsque le bol opaque traverse l'orifice supérieur de l'oesophage. Cet instant est difficile à saisir, d'où l'intérêt de la radio-cinématographie, rappelé par GERNEZ et plus récemment par ABITOL.

Sur les films de face, les membranes sont rarement visibles ; quelquefois, un sillon clair barre l'extrémité supérieure de l'oesophage opacifié sur toute sa largeur.

C'est sur les profils que l'on obtient les images les plus typiques ; le plus souvent, sur la partie antérieure. Si la membrane est unique, elle se traduit par une encoche fixe à bords nets indentant la colonne barytée, inclinée en bas et en arrière à un niveau C5 ou C6 en général. Sa minceur est un caractère important pour le diagnostic. Si la membrane est très étendue, le fuseau baryté sera incisé par 2 encoches opposées donnant "l'aspect d'un fil noué autour d'un tube mou" (JOHNSON).

Lorsque les membranes sont multiples, on voit plusieurs indentations étagées en dents de scie formant de petits spicules de 1 à 2 mm en "coup d'ongles" empiétant la colonne barytée au niveau des premiers anneaux trachéaux.

GUICHARD décrit d'autres images. Il s'agit d'aspect onduleux et sinueux des bords de l'oesophage inférieur, retrouvé également par HILLEMAND et BRULE dans les dyskinésies oesophagiennes.

Dans certains cas, on observe des images différentes, moins évocatrices : sténose segmentaire de quelques centimètres de long, à bords raides mais réguliers, ou sténose irrégulière de type néoplasique.

En conclusion, l'absence de toute image décelable n'élimine pas l'hypothèse d'une dysphagie sidéropénique. Cependant, la constatation d'une image spécifique est formelle. Ainsi, TEMPLETON, sur 105 cas d'anémie de Biermer, n'a observé qu'une seule fois les indentations révélatrices des membranes. Ce malade devait plus tard présenter une anémie hypochrome.

Il faut signaler des causes d'erreurs dues à des images physiologiques. Ainsi :

- un repli muqueux de la bouche de Killian peut se traduire par une fine incisure antérieure et une autre postérieure qui serait due au muscle crico-pharyngien. Elles sont régulières et ne se voient qu'au moment de la déglutition ;

- une contraction de l'orifice de Killian peut aboutir à une protrusion de la face postérieure de l'oesophage.

c o

EVOLUTION ET PROGNOSTIC *****

1)- L'évolution spontanée est lente.

Une caractéristique de ce syndrome est sa lenteur d'évolution. Des poussées paroxystiques printanières ou automnales peuvent se greffer sur un fond dysphagique existant depuis de longues années. Par-

fois, il existe de véritables phases de rémission où la dysphagie peut s'estomper complètement.

La durée de cette évolution varie avec chaque auteur. TERRACOL cite une évolution de 4 ans ; SIGUIER, une de 9 ans ; JACOBS, une de 16 ans, et AHLBOM parle de 20 et 30 ans.

A l'origine de ces poussées, beaucoup d'auteurs remarquent qu'elles coïncident avec des étapes de la vie génitale chez la femme (grossesse, ménopause, ...).

Ces malades finissent par s'habituer à leur maladie, la considérant comme une infirmité gênante, mais non alarmante. Repliés sur eux-mêmes, ils s'abstiennent de tout effort, réduisant au minimum leur dépense calorique, d'où un amaigrissement modéré, contrastant avec les restrictions alimentaires importantes qu'ils s'imposent. Ils peuvent ainsi vivre jusqu'à un âge avancé (90 ans dans un cas de MARTIN) si aucune infection intercurrente et surtout aucun cancer n'intervient.

Cependant, dans certains cas, très rares, il est vrai, on peut assister à une sténose complète de l'oesophage, imposant une hospitalisation d'urgence et nécessitant un acte chirurgical.

En dehors de ce cas, seuls des troubles mineurs émailleront le cours de l'évolution spontanée. Certains rapportent un oedème malléolaire ou de la face, à mettre peut-être sur le compte de l'hypoprotidémie ; d'autres parlent de goitre exophtalmique ; d'autres signalent des signes neuro-anémiques, à savoir : fourmillement des extrémités et troubles vaso-moteurs.

En conclusion, cette évolution cyclique et périodique s'étale en général sur de très longues années et n'est, en soi, que rarement mortelle.

II)- L'évolution sous l'action des traitements.

Elle est, dans l'ensemble, favorable. Encore

faut-il tenir compte de l'importance des lésions anatomiques présentes lors de la mise en route du traitement.

Chez les malades vus relativement tôt et n'ayant pas de sténose oesophagienne importante, la thérapeutique martiale aboutit en quelques mois à la régression de la totalité des troubles : de l'anémie, de la glossite, de la dysphagie, de la cheilite et des anomalies radiologiques. Ce traitement est à ce point remarquable que certains, dans l'incertitude du diagnostic, s'en servent comme test thérapeutique.

Après l'arrêt de cette thérapeutique, une rechute est possible, même après la régression de toutes les manifestations, et un cancer peut se développer insidieusement. Aussi, ces malades doivent-ils être surveillés.

Dans les cas vus plus tard, ou lorsque la sténose oesophagienne est trop serrée, la thérapeutique ne suffit plus et il faut avoir recours à un traitement instrumental, voire chirurgical.

Ainsi, l'évolution sous traitement serait satisfaisante et même favorable si une grave éventualité ne venait assombrir le pronostic : la dégénérescence cancéreuse à terme.

III)- Problème de la cancérisation.

Signalée en 1919 par KELLY et PATERSON, la fréquence de la cancérisation a été particulièrement étudiée par AHLBOM (1936) en Suède. Cet auteur avait été frappé par les cas de deux femmes présentant un syndrome de Plummer-Vinson évoluant depuis une vingtaine d'années. L'une fut atteinte de cinq cancers différents des lèvres et de la cavité buccale, l'autre de trois seulement... Ses recherches lui permirent d'établir que 90 % des cancers pharyngo-oesophagiens étaient précédés d'une dysphagie sidéropénique, et d'autre part que 80 % de ces cas apparaissaient chez des femmes. WYNDER fait les mêmes constatations.

Ainsi, l'apparition d'un cancer des voies digestives supérieures au cours de la dysphagie sidéropénique, si elle a pu être considérée par certains comme une coïncidence, est en fait reconnue aujourd'hui comme indiscutable et fréquente. La surveillance systématique de sujets atteints de Plummer-Vinson a permis à de nombreux auteurs (LEGER ...) de dépister le développement de néoplasme. Le syndrome possède ainsi l'intérêt d'être l'un des plus typiques des états précancéreux. Inversement, en milieu O.R.L., l'étude rétrospective des sujets vus pour cancer de l'hypopharynx a permis de retrouver dans les antécédents des signes de dysphagie sidéropénique.

L'argument du sexe possède ici un grand intérêt ; en effet, alors que les cancers de l'oesophage thoracique frappent essentiellement les hommes, les cancers de l'oesophage cervical et les cancers rétro-cricoïdiens sont de loin plus fréquents chez la femme (80 %, alors qu'elles ne représentent que 15 % dans les cancers de l'oesophage thoracique). L'importance de ce phénomène de l'inversion de la fréquence selon le sexe ("reversal of the sex incidence") a été soulignée par les Anglo-saxons.

Les travaux des Scandinaves, et en particulier ceux de LINDVALL, ont apporté des précisions supplémentaires sur ce problème. A Stockholm, entre 1940 et 1952, il a recensé, au Karolinska Synkhuset, les 300 cas de cancer hypopharyngé chez des femmes ayant une histoire sidéropénique. Il remarqua ainsi que les lésions cancéreuses étaient toujours éloignées des membranes. Cette constatation venait appuyer les conclusions de KIRCHENBERGER et FLETT qui, en 1946, avaient affirmé que le point de départ de la dégénérescence cancéreuse n'était pas constitué par les formations membraneuses.

Ainsi, le néoplasme se développe hors de la sténose membraneuse. Il siège le plus souvent au-dessus de celle-ci dans l'hypopharynx. Mais cette localisation n'est néanmoins pas exclusive.

SIMPSON élargit le cadre du problème en attirant l'attention sur le fait que l'état précancéreux n'est pas confiné localement à l'étage pharyngo-oesophagien, mais qu'il peut naître sur toute la partie supérieure du tractus digestif : les lèvres, les gencives, en passant par la bouche, la langue, l'hypopharynx, l'oesophage et jusqu'à l'estomac.

WYNDER, dans une étude statistique au "Radiumhemmet de Stockholm", retrouve, sur 133 femmes dysphagiques cataloguées Plummer-Vinson, 78 cancéreuses se répartissant de la façon suivante :

- hypopharynx (surtout rétro-cricoïdien)	42
- lèvre	1
- bouche, gencives	8
- langue	8
- palais	1
- oesophage	8
- autres localisations	10

On comprend ainsi que tous ces auteurs insistent sur la nécessité d'un traitement prolongé et d'une surveillance périodique attentive. En effet, le moment d'apparition d'un cancer peut être variable : de quelques mois après le début du syndrome, chez un homme de 76 ans observé par MOUTIER, 3 ans chez une femme de 59 ans suivie par WALHQUIST. La moyenne est de 10 ans pour les cas recueillis par LINDWALL.

Ainsi que le fait remarquer LEGER, le pronostic de bénignité dont jouissait ce syndrome doit donc être sérieusement reconsidéré. Plusieurs auteurs, OWEN 1950, TARLE 1957, WYNDER 1957, avancent qu'entre 10 et 30 % de ces malades auront un cancer quelque part sur le tractus digestif supérieur.

FORMES CLINIQUES

"Lorsqu'on relit la littérature, toutes les observations sont différentes. Le plus souvent, un symptôme considéré comme essentiel manque. Il est exceptionnel que le tableau clinique soit au complet!"

Cette affirmation de TERRACOL traduit bien le polymorphisme remarquable de ce syndrome. Les dissociations symptomatiques sont très fréquentes et la prédominance de tel ou tel signe permet de décrire un grand nombre de formes cliniques.

En fait, quatre éléments sont reconnus actuellement comme fondamentaux :

- anémis avec sidéropénie,
- dysphagie,
- troubles muqueux et cutanés,
- achylie.

Mais ils sont retrouvés inconstamment et rarement ensemble. Ainsi, MAC-NAB, dans une étude statistique, retrouve :

- dysphagie dans 100 % des cas,
- anémie dans 80 à 90 % des cas,
- perte des dents dans 85 % des cas,
- achlorhydrie dans 80 % des cas,
- cheilite dans 60 à 70 % des cas,
- glossite dans 50 à 60 % des cas,
- choïlonychie dans 40 à 50 % des cas,
- anomalies radiologiques dans 50 % des cas.

Pour lui, on ne peut parler de Plummer-Vinson s'il n'existe pas de dysphagie, le plus souvent associée à quelques autres signes.

Ceci explique les raisons pour lesquelles nous aurons, la plupart du temps, affaire à :

A)- des formes dissociées.

a)- Formes dysphagiques pures.

b)- Formes anémiques :

- hypochrome, le plus souvent,
- normochrome, parfois (WYNNER),
- hyperchrome même (JOUANNEAU, CEBOW),
- parfois, l'anémie peut être absente (WALDENSTROM).

= La sidérémie, élément fondamental du tableau, peut être normale, voire même élevée (BINGHAM), conduisant à remettre en question la validité de la conception pathogénique de WALDENSTRÖM et à délaissier le terme de dysphagie sidéropénique.

= FERRANDO BOTET décrit une forme neuro-anémique avec fourmillements, paresthésie, prurit, frilosité, posant la question d'un apparentement du syndrome avec l'avitaminose PP.

c)- Formes psychiques, amenant ces malades aux psychiatres.

d)- Formes selon la prédominance symptomatique, qui peuvent amener le malade à consulter pour dysphagie, sécheresse bucco-pharyngée, brûlure linguale, impossibilité de supporter une prothèse dentaire. Dans d'autres cas, ce sera l'asthénie physique ou psychique, des palpitations, une dyspnée qui relèguera au second plan la dysphagie et les troubles muqueux.

B)- Formes selon l'évolution

- continue ou discontinue, sans que l'on puisse l'expliquer.

C)- Formes associées à d'autres troubles.

a)- Troubles hormonaux :

- Hypophysaire : 1 cas de Plummer-Vinson associé à un diabète insipide est rapporté en Argentine par RUBIO.

- Thyroïdien :

. soit de type hyper avec goitre exophtalmique (HOOVER) ;

. soit de type hypo et qui s'affirmerait au fur et à mesure que l'anémie s'améliorerait par le fer (ANDERSON).

- Surrénalien.

- Ovarien : peu important, à type de ménorragie (BEEBE) ; mais à l'inverse, la dysphagie sidéropénique est nettement influencée par les fluctuations de la vie génitale.

b)- Troubles digestifs :

- Ulcère, ayant nécessité ou non une gastrectomie.

- Hernie hiatale : SMILEY à Belfast retrouve 19 hernies hiatales sur 27 patients.

- Colite ou recto-colite hémorragique (WRIGHT).

c)- Troubles relevant d'affections rares :

- Association avec la sclérodermie : LAUB retrouve dans les deux maladies la même sécheresse de la peau et l'aspect cartonné du visage. LUDIN rencontre même sur l'oesophage des indentations marginales identiques à celles de la dysphagie sidéropénique.

- Association avec la maladie de Sjögren. De nombreux auteurs (LINDERBOOM, FRANCESCHETTI) remarquent que cette kérato-conjonctivite, sèche, où fait également défaut la salive, s'accompagne souvent de rhagades, de glossite et de dysphagie. GODFREDSEN, en 1947, retrouve 13 Paterson-Kelly sur 23 cas atteints de cette maladie.

- Association avec la maladie de Raynaud.

- Association avec une cataracte bilatérale (LEBON).

- Association avec des troubles de la vision crépusculaire (POLLAK).

Ceci nous donne une idée des variantes infinies que peuvent prendre les groupements symptomatiques. On conçoit aisément que le problème diagnostique soit difficile.

DIAGNOSTIC *****

1)- Le diagnostic positif.

Simple lorsque tous les signes sont présents, il peut être très difficile lors des formes frustes ou dissociées. Il faudra toujours rechercher les quatre séries de signes :

- dysphagie,
- anémie hypochrome sidéropénique,
- lésions muqueuses atrophiques,
- lésions de la peau et des phanères.

Le diagnostic sera confirmé par la radio, l'oesophagoscopie qui visualiseront la présence de membranes oesophagiennes quasi pathognomoniques. Une recherche de l'achylie est utile.

Le traitement d'épreuve enfin constitue un test de grande valeur dans les formes douteuses ou frustes. En effet si, après un mois de traitement intensif, aucun résultat n'est obtenu, il faut repenser le diagnostic.

2)- Le diagnostic différentiel.

Il peut se poser d'avant chaque série de symp-

tômes.

a)- La dysphagie :

Elle peut évoquer des étiologies très variées, qu'elles soient :

- inflammatoire : oesophagite, infection de voisinage ;
- fonctionnelle : boule hystérique, névropathie, spasme musculaire ;
- neurologique : lésion bulbaire, myasthénie, myopathie ;
- ou mécanique : rétrécissement oesophagien d'un diverticule, d'une compression extrinsèque par tumeur médiastinale, adénopathie (lymphogranulomatose, leucémie, néoplasie diverse), d'un anévrysme aortique.

Mais en pratique, un diagnostic doit demeurer la hantise : c'est le cancer de l'hypopharynx (surtout rétro-cricoïdien) ou de l'oesophage cervical. D'autant plus que ce cancer est plus fréquent chez la femme et qu'il peut être déjà la complication évolutive du syndrome. Dans ce cas, la dysphagie sera progressive, persistante, sans rémission. A la radio, on notera de véritables images lacunaires. Bien souvent pourtant, le doute persiste et il faudra alors recourir à l'examen endoscopique et à la biopsie.

b)- L'anémie :

- s'accompagnant de glossite, de splénomégalie et d'achlorhydrie, peut faire songer à une anémie de Biermer. Les caractères hématologiques différents permettent toutefois d'écarter le diagnostic (On ne retrouve pas de mégaloocytes ni de mégalo blastes).

- Il ne faudra pas oublier, en présence d'une anémie hypochrome hypersidérémique, de penser :

• à un saturnisme, qui se présente dans un cadre différent ;

. à une thalassémie, devant un enfant méditerranéen avec splénomégalie.

- Mais le problème numéro un, devant cette anémie hypochrome sidéroprive, restera d'éliminer par tous les examens possibles un saignement, soit d'origine digestive (hernie hiatale, hémorroïde, ulcère, cancer gastrique) ou d'origine gynécologique (fibrome, cancer utérin, métrorragie fonctionnelle...), avant d'envisager des causes plus rares dans l'ombre d'une maladie hématologique comme :

- . des thrombopénies, des thrombopathies,
- . une hémophilie,
- . une maladie de Rendu-Osler (angiomatose hémorragique diffuse familiale),
- . maladie de Willebrandt....,

ou encore une fuite urinaire du fer, comme cela se voit dans la maladie de Marchiafava-Micheli. Mais se méfier des associations possibles, notamment avec la hernie hiatale (19 fois sur 27 cas de SMILEY à Belfast).

c)- La glossite lisse se rencontre dans de nombreux tableaux en dehors des anémies hypo ou hyperchromes. On peut la voir dans une ariboflavinose et dans la pellagre (souvent associées d'ailleurs à la dysphagie sidéropénique), dans une dysphagie par avitaminose C (DEGOS), mais on n'y retrouve pas d'anémie. Ce trouble peut également se voir lors d'un Basedow ou d'un myxoedème, ainsi que dans diverses maladies chroniques du colon et du foie.

d)- Il ne faut pas oublier non plus que la koïlonychie (ongles en cuiller) se retrouve dans le lichen plan, la syphilis, un acanthosis, lors de mycoses ou après une cachexie prolongée.

e)- Enfin, la radiologie éliminera une déformation par lésion d'ostéo-arthrite cervicale, une déformation par empreinte du muscle crico-oesophagien, une image physiologique.

Nous n'avons étudié ici sommairement que le diagnostic différentiel de chacun des quatre grands signes, mais le diagnostic sera tout autre si la maladie se révèle par un signe accessoire tel que l'amaigrissement, l'asthénie, la chute des dents... A ce sujet et pour montrer la complexité du problème, citons le cas de SIGUIER qui fut étiqueté successivement : maladie d'Addison, anémie de Biermer, pellagre, avant de rentrer dans le cadre des dysphagies sidéropéniques.

o o

ANATOMIE PATHOLOGIQUE *****

Les lésions anatomiques ont rarement été vérifiées et le nombre de comptes rendus est restreint. La plus grande étude est celle d'ENTWISTLE, qui a étudié 41 biopsies (1965). Mais c'est seulement dans deux cas (SACREZ et nous), qui ont nécessité une oesophagectomie, que l'on a pu étudier la pièce anatomique entière, le malade étant vivant.

La première observation publiée remonte à 1933. SUZMANN examine la pièce anatomique d'un malade décédé d'une médiastinite consécutive à une perforation de l'oesophage au cours d'une oesophagoscopie faite pour un Kelly-Paterson. L'épithélium oesophagien est décrit comme hyperkératosique avec des aires de desquamation. Il note une infiltration lymphocytaire de la sous-muqueuse, ainsi qu'une atrophie dégénérative de la musculature sous-jacente. Il attire également l'attention sur la présence de zones muqueuses d'aspect leucoplasique et contenant des cellules indifférenciées en mitose : ces altérations rendant compte du potentiel néoplasique du syndrome. Il remarque que le plexus d'Auerbach est normal.

SAVILAHTI, en 1946, dans une étude scandinave, remarque, au cours d'une autopsie, que dans ce cas la muqueuse est plus lisse et plus fine que d'habi-

tude, et que la couche musculaire est atrophiée sur quelques centimètres.

GUICHARD et coll., en 1950 et 1952, constatent, dans deux cas où le décès est le fait d'un accident intercurrent, une infiltration lympho-plasmocytaire de la sous-muqueuse, ainsi qu'une atrophie muqueuse. Il ne retrouve pas d'hyperplasie nerveuse.

HOOVER fait des biopsies de membrane : leur constitution est banale. ENTWISTLE constate qu'il s'agit d'un simple repli de muqueuse normale, qu'il ne croit pas causé par un spasme. Ce n'est que dans quelques cas qu'on retrouve une fibrose qui pourrait perpétuer les lésions. Dans quatre autopsies qu'il fait, il retrouve un certain degré de neuropathie périphérique où les petites branches nerveuses terminales ont perdu leur gaine de myéline sans qu'il ne puisse se l'expliquer. Peut-être est-ce là l'origine d'un dysfonctionnement localisé de l'oesophage ?

Dans le Kelly-Paterson, il est difficile d'établir quelles sont les lésions dues primitivement à la sidéropénie de celles qui en sont indépendantes. Beaucoup de patients, dit ENTWISTLE, au moment où leur lésion est établie, souffrent d'une sidéropénie prolongée qui évolue pour son propre compte et conduit entre autres à des changements de l'épithélium buccal (MAC LEAN, 61) et probablement de la région post-cricoïde (JACOBS, 61). Ce sont essentiellement : l'atrophie avec la disparition des papilles et des granules kérato-hyalins de la langue ; troubles de la kératinisation, ainsi qu'une infiltration cellulaire sous-épithéliale.

Peu de descriptions font état des autres viscères. GUILLERNET et TULOT mentionnent l'atrophie de la muqueuse gastrique, et LAUB note des déficiences glandulaires résultant d'une atrophie fibreuse de l'hypophyse, du corps thyroïde et du pancréas.

EN CONCLUSION :

1°)- Macroscopiquement :

La lésion la plus fréquente du syndrome de Kelly-Paterson est une membrane post-cricoïde. Mais on peut aussi trouver un rétrécissement bénin du haut oesophage. Cela se produirait plutôt chez des patients au bout d'une longue évolution de la maladie. Ce rétrécissement montre un épithélium sensiblement normal, mais avec une inflammation chronique non spécifique et fibrose sous-jacente et serait plus souvent associé à une dégénérescence épithéliale et parfois carcinomateuse : 10 à 30 % des cas (MAC NAB).

2°)- Microscopiquement :

Tous les auteurs semblent d'accord sur la description des lésions, mais elles ne sont pas toujours retrouvées ensemble.

- Si la membrane existe, elle est faite d'une muqueuse normale.

- L'épithélium alentour est aminci et kératinisé.

- La présence parfois d'irrégularités "in situ" des cellules basales au potentiel malin.

- Infiltration lymphocytaire du tissu cellulaire.

- La couche musculaire présente des lésions dégénératives importantes, surtout au niveau de la membrane. Il s'agit d'une atrophie des muscles striés avec diminution des fibrilles, prolifération du sarcolemme avec multiplication des noyaux, mais sans myosite proprement dite.

On note aussi parfois une neuropathie périphérique.

En somme, il s'agit d'une oesophagite chronique desquamateuse et dyskératosique avec infiltrat lymphocytaire de caractère inflammatoire et modifi-

cation dégénérative et atrophique du revêtement musculaire.

Fait remarquable, ces lésions se limitent strictement aux muqueuses atteintes. Aucune répercussion sur les organes voisins n'a été notée et ce même après la dégénérescence cancéreuse. LÉGER rapporte un cas significatif à cet égard. Toute la muqueuse présentait une "cancérisation in situ" régulière, sans envahissement du chorion muqueux ni de la tunique musculaire. Ceci expliquant parfois la difficulté de la surveillance.

o o

, THERAPEUTIQUE *****

La thérapeutique découle de l'idée pathogénique que l'on a du syndrome.

Ainsi, VINSON, persuadé de la nature hystérique de la maladie, préconisait un traitement suggestif ainsi que des cathétérismes.

Par contre, BICHEL et MEULENGRACHT, d'une part, FERRANDO-BOTET, de l'autre, remarquant des similitudes avec les avitaminoses B, ont recours à un traitement vitaminique par lequel ils obtiennent quelques résultats partiels.

BINGHAM et LOGAN ont encore récemment préconisé des dilatations œsophagiennes par bougies de gomme, en se basant sur l'origine organique de la dysphagie, due à la membrane sténosante œsophagienne. HUTTON approuve ce traitement en se référant à quelques cas de guérison après simple œsophagoscopie.

Mais tous ces auteurs avouent également leurs nombreux échecs dans les cas traités uniquement par ces méthodes. En fait, actuellement, tous les auteurs sont d'accord pour affirmer la primauté de la théra-

peutique martiale, qui peut être accompagnée éventuellement d'un traitement d'appoint. Son action, sa rapidité, sa spécificité, sa grande constance sont véritablement spectaculaires.

1)- La base du traitement est donc : le fer.

Il doit être administré à haute dose et par voie digestive si possible, sinon pas voie parentérale. Il faut qu'il soit absorbé sous forme métallique, à l'exclusion de toute forme organique telle que le sirop d'hémoglobine ou le nucléinate de fer, peu assimilables. On pourra l'utiliser sous l'une des formes suivantes : - sulfate ferreux : 0,300 g, 3 à 4 fois par jour, ou chlorure, - gluconate, - carbonate, - protoxalate, (à la dose de 2 à 6 g par jour, en plusieurs prises), - glutamate, succinate, lactate, fumarate ..., - citrate d'ammonium ferrique.

L'ingestion doit se faire une demi-heure avant les repas. Il faut l'administrer progressivement, pour atteindre la dose maximum en une semaine.

La thérapeutique provoque rarement des troubles. Parfois, de grosses doses peuvent faire apparaître des troubles digestifs à type de crampes, nausées, diarrhées et douleurs épigastriques, mais qui seront passagers, cessant spontanément le plus souvent. En cas d'intolérance à une forme, on pourra lui en substituer une autre. Cependant, si l'administration par voie orale devient impossible, on peut passer à une nouvelle forme de fer injectable (le JECTOFER*), qui est bien supportée, mais qu'il faut réserver à ces cas-là. Parfois, il peut provoquer une réaction allergique immédiate ou tardive, sans gravité si l'on s'en aperçoit ; mais le risque est plutôt celui d'une hémosidérose, lors d'un traitement trop prolongé par voie intra-musculaire. Cette voie est également indiquée lorsqu'il y a refus d'absorption chez l'enfant ou le psychique.

Par voie orale, il n'y a aucun danger de surdosage.

Lors du traitement martial, il faudra éviter dans le régime alimentaire les aliments riches en phosphates et en phytates, qui réduisent l'absorption du fer en formant des sels ferreux insolubles.

Certains auteurs recommandent l'adjonction de CLH dilué qui atténuerait les manifestations digestives et permettrait une meilleure absorption, de même que la vitamine C.

Le traitement doit être poursuivi longtemps, par cures discontinues par exemple. Il amènera une disparition de la dysphagie d'abord, puis de l'anémie et des autres symptômes.

BEEBE n'hésite pas à affirmer que l'amélioration après l'administration par le fer est si constamment positive que, si elle ne se manifeste pas dans les trois semaines qui suivent l'institution du traitement, on doit reconsidérer le diagnostic.

2)- Traitement médical associé.

- Il consistera essentiellement en une vitaminothérapie intensive, venant étayer les hypothèses pathogéniques.

a)- Vitamine B2 ou riboflavine par voie buccale ou parentérale, si nécessaire pour les lésions muqueuses et oculaires.

b)- Vitamine B6 ou pyridoxine, également buccale ou parentérale. Ces deux vitamines améliorent les lésions cutanéo-muqueuses associées (résultats obtenus chez les auteurs allemands et confirmés par des travaux anglais).

c)- Vitamine PP ou nicotinamide, pour la même raison.

d)- Vitamine C, pour faciliter une meilleure absorption du fer, ainsi qu'améliorer l'état gingivodentaire (MOORE).

- SOTGIU et LABO insistent sur l'utilité d'un protéolysat de caséine ou d'hyperprotidine, dans les cas avec hypoprotidémie. Quelques-uns de leurs patients auraient été améliorés par l'emploi des seuls acides aminés.

- Des transfusions sanguines à petites doses mais répétées peuvent être utiles lors des formes graves nécessitant un traitement rapide.

3)- Traitement instrumental.

La suppression instrumentale de la sténose est délicate. La membrane est déchirée, parfois involontairement, par l'endoscope. Mais il ne faut procéder délibérément à une telle manœuvre qu'avec prudence et crainte d'accidents. Rappelons la fragilité particulière de ces oesophages et le grand nombre de perforations traumatiques accidentelles. Cependant, dans certains cas, des dilatations progressives de l'orifice par des sondes sous contrôle visuel direct ont pu être bénéfiques. Ce bougirage de calibre croissant peut être aussi utilisé en complément d'une cure médicale ou chirurgicale.

4)- Traitement chirurgical.

Ce n'est que lors de cas exceptionnels qu'une intervention chirurgicale doit être envisagée. Jusqu'à présent, dans la littérature nous ne relevons que deux cas (celui de SACREZ et celui d'IDDLES). Dans le premier cas, la sténose oesophagienne congénitale fut si serrée qu'elle nécessita une oesophagectomie basse par anastomose oeso-gastrique. Cependant, trois ans après, la sténose récidivait dans la portion sus-anastomotique. Vérifiée histologiquement, on n'a noté aucun signe de malignité. L'enfant s'alimentait correctement et l'état étant stationnaire, il

est traité médicalement depuis. IDILES, aux U.S.A., fit, lui, une myotomie latérale extra-muqueuse.

Seul, TERRACOL signale la possibilité, dans les cas de sténose complète, d'une oesophagotomie longitudinale. Si la lésion s'étend sur quelques centimètres, une résection de ce segment, suivie d'une anastomose termino-terminale, suffit, à condition d'éviter une trop grande tension. Si la lésion est plus étendue ou parfois plus basse, on effectuera une anastomose oeso-gastrique.

5)- Prophylaxie.

Le traitement de la maladie et surtout de sa complication majeure qu'est le cancer rétro-cricoïdien ne sera jamais aussi efficace qu'un traitement préventif visant à supprimer l'état de sidéropexie - qui est le facteur déclenchant. DAVIDSON (1938) estime qu'en Suède, dans certaines régions, 50 % des femmes réglées ont un certain degré d'anémie hypochrome. Alors que le régime alimentaire, pour la plupart des citoyens, s'est amélioré depuis la dernière guerre, l'utilisation de batterie de cuisine en aluminium a réduit la prise de fer accidentelle, mais salvatrice. Aussi, en Suède et aux U.S.A., la farine utilisée pour faire le pain est additionnée de fer. Cette forme de thérapie forcée par le fer devrait être particulièrement efficace, dans ces pays, auprès des femmes les plus pauvres et où l'incidence de la sidéropénie est la plus forte. Depuis 1940, année où les Suédois ont introduit du fer dans le pain, le "Radium Hamet de Stockholm" note une réduction frappante des cas de cancer hypopharyngien et dont voici les chiffres :

1935, on compte	36 cas ;
1936, "	31 cas ;
1937, "	46 cas ;

1958, on compte 20 cas ;
1959, " 16 cas.

Si cette tendance se maintient en Suède, cela constituerait un argument de poids en faveur de l'adoption de cette mesure.

EN CONCLUSION :

Dans tous les cas, une thérapie martiale intense, associée à la certitude qu'il n'existe aucune perte de sang occulte, suffit en général à faire disparaître tous les symptômes dans les trois mois qui suivent. On peut y ajouter des vitamines B₂, B₆ et C. Si la dysphagie est plus ancienne, il peut être nécessaire de faire en plus quelques dilatations. Mais c'est de façon tout à fait exceptionnelle que l'on fera une résection oesophagienne lors d'une sténose complète infranchissable.

Il convient de faire une remarque importante, notée par quelques auteurs (TERRACOL et LEGER) qui observent un phénomène paradoxal. Les images radiologiques de sténose persistent parfois, même après la disparition subjective de la dysphagie et des signes hématologiques.

Rappelons ici la nécessité d'une surveillance rigoureuse hématologique, clinique et radiologique, si nécessaire, pour dépister une récurrence ou une transformation maligne.

É T I O - P A T H O G É N I E

La complexité du syndrome a eu pour conséquence la multiplication des théories étio-pathogéniques, et les conclusions actuelles sont loin d'être définitives.

Si les étiologies spécifiques :

- syphilitique (défendue par EVANS),
- infectieuse d'origine streptococcique (due à HURST),

n'ont eu que peu d'adeptes avant d'être rejetées par tous, les autres théories ont longtemps divisé les auteurs.

Trois facteurs causals en particulier ont été particulièrement invoqués dans la littérature sur la question :

- 1)- une dysphagie primaire,
- 2)- une carence en vitamine B,
- 3)- la sidéropénie.

Actuellement, une nouvelle théorie est en train de naître : la théorie auto-immunitaire.

Nous allons étudier successivement ces différentes théories en donnant les arguments de ceux qui les défendent ; puis, dans une seconde partie critique, nous essaierons de voir ce qui résiste à l'argumentation.

1°)- THEORIE DE LA DYSPHAGIE PRIMAIRE.

Ceux qui soutiennent cette théorie pensent que la dysphagie due à une "striction" dans l'hypopharynx oblige le malade à modifier son régime pour des raisons "mécaniques" ; cela entraîne un déséquilibre alimentaire qui aboutit à une carence en fer et en vitamines, conditionnant une anémie hypochrome et tous les autres signes de la maladie.

La plupart des premiers auteurs croyaient à cet enchaînement. BRONNER (1913) attribuait le développement de la striction hypopharyngienne aux traumatismes répétés provoqués par l'ingestion des solides. D'autres (JONES et OWEN, 1928 ; KELLY, 1919 ; MOERSCH, 1926 ; MAC KENSIE, 1918 ; PATERSON, 1919) pensaient qu'elle était due à un "spasme". Pour PLUMMER (1914), puis VINSON (1922), la dysphagie était hystérique et provenait d'une crainte d'étouffement ; à l'appui de cette thèse, ils citent :

1)- la prédominance féminine, les femmes étant plus sujettes aux troubles hystériques ;

2)- le retard des autres signes sur la dysphagie (Rappelons ici que la sidéropénie n'avait pas encore été remarquée) ;

3)- l'efficacité partielle du traitement psychothérapique associé à des dilatations.

Néanmoins, vers 1937, PATERSON se mit à douter que la dysphagie fût la modification primaire et souligna désormais l'importance de la thérapie par le fer. Parallèlement, d'autres auteurs remarquent que bien souvent l'anémie précède la dysphagie.

2°)- CARENCE EN VITAMINE B : RIBOFLAVINE - PYRIDOXINE.

Nombreux sont les auteurs qui ont remarqué la similitude du tableau clinique concernant les lésions des muqueuses buccales et linguales entre le Paterson-

Kelly et les états carentiels en vitamine B1, en particulier l'aribo flavinose.

MILLER et RHOADS, en 1933, provoquent expérimentalement des troubles similaires chez des chiens, avec un régime carencé en vitamine B et surtout en riboflavine.

SIMPSON (1939), VIDEBACK (1944), POLLAK (1945), SAVILAHTI (1946) pensent trouver dans l'aribo flavinose l'origine du syndrome ou du moins de certains des éléments jouant un rôle important dans l'évolution des lésions.

MURPHY (1940), JANKELSON (1940), puis MEULENGRACHT (1941) traitent leurs malades par de la riboflavine pure. Ils constatent une guérison des rhagades de la cheilite, mais la dysphagie persiste. Ils voient même apparaître un syndrome pellagreux typique qui ne s'estompe que lors de l'administration du complexe B total. Selon eux, ce fait s'explique par la rupture de l'équilibre entre les différents éléments vitaminiques due à l'apport massif de l'un d'eux. Ils concluent à un déficit vitaminique complexe dans la genèse de l'affection.

Ils rejoignent ainsi les idées de FERRANDOBOTET (Barcelone) qui observa sur une de ses malades qu'à la dysphagie sidéropénique s'associait tout un cortège de symptômes du type neuro-anémique. Il montre l'identité de cette symptomatologie avec la forme parsthésico-causalgique de la maladie de Casal et institue un traitement substitutif par complexe total de vitamine B (levure de bière), qui amène effectivement une amélioration.

Une théorie similaire est proposée par MEYER. D'après lui, la carence en vitamine B entraîne un dysfonctionnement du système nerveux parasympathique. Ceci, selon lui, expliquerait, d'une part l'anémie, si l'on pense au rôle de ce système dans l'hématopoïèse, et d'autre part la dysphagie par troubles de l'innervation de l'oesophage.

WYNDER et FRYER, à New-York (1958), dans une importante étude de 150 cas, remarquent que 68 % de leurs malades ont des taux de fer sérique normaux (c'est-à-dire au-dessus de 70 microgrammes, qu'ils considèrent comme la limite inférieure pour la femme). Aussi suggèrent-ils qu'un déficit en vitamine B pourrait être un facteur causal important.

En 1968, JACOBS et CAVILL, à Cardiff, reprennent à la base le problème de la pyridoxine et de la riboflavine, dans une remarquable étude hématologique portant sur 25 cas. Cependant, les résultats qu'ils trouvent vont un peu à l'encontre de tous leurs précédents :

Ils constatent que le taux de riboflavine est normal dans les globules rouges (la concentration en riboflavine des hématies étant un indice fidèle de l'état nutritionnel en riboflavine : BESSEY) ; donc, la carence en riboflavine ne serait pas si importante qu'on le dit. Par contre, ils prouvent un certain déficit en pyridoxine par stimulation de l'activité des transaminases dans les hématies après administration de pyridoxine. Or, ils ont remarqué qu'une réduction de l'activité en transaminase SGPT, chez certains patients avec anémie sidéropénique, est associée étroitement à une stomatite angulaire et une atrophie de l'épithélium lingual.

En conclusion, leur travail suggère que dans le Paterson-Kelly, il existerait un déficit en pyridoxine (vitamine B6), mais pas en riboflavine (vitamine B2) ; mais ils ne constatent pas de parallélisme entre les lésions buccales et le taux de riboflavine ni celui de l'activité transaminasique des globules rouges. Leur conclusion est très prudente : bien qu'il n'y ait pas de preuves nettes qu'une carence en pyridoxine joue un rôle dans l'étiologie du syndrome, cela pourrait être un facteur qui contribue à établir une certaine anémie résistante à la thérapie au fer ou à la vitamine B12.

3°)- THEORIE DE LA CARENCE MARTIALE PRIMAIRE.

La majorité des auteurs, ces dernières années, ont considéré la sidéropénie primaire comme la cause fondamentale. La sidéropénie peut ne pas entraîner une anémie importante, mais il faut insister sur le fait que l'anémie ne doit pas être jugée sur le nombre des hématies, mais sur leur teneur en hémoglobine qui est très diminuée par la sidéropénie. Ces auteurs croient que cette dernière peut entraîner des modifications des muqueuses du tractus digestif supérieur, ainsi que la dysphagie ; outre l'anémie hypochrome, la sidéropénie peut être la cause de la stomatite angulaire et de la koïlonychie, ainsi que des modifications atrophiques de la muqueuse gastrique. Ils acceptent cependant le fait qu'il pourrait y avoir un certain degré de carence en riboflavine et pyridoxine, probablement à cause du régime alimentaire modifié. Etudions cela en détail :

a)- Les faits.

De nombreux auteurs se sont donc attachés à prouver que le fer pouvait être à l'origine des lésions. LEBLOND et STEVENS (48) ont montré que les cellules superficielles de l'épithélium intestinal de rats se renouvellent tous les jours et demi. Or, le fer et la riboflavine sont importants pour la formation des systèmes d'enzymes cellulaires, et on suppose qu'un déficit en ces substances peut s'opposer à la régénération cellulaire de l'épithélium du tractus digestif supérieur. COJAZZI (1949) déclare l'avoir confirmé expérimentalement. CORDRAY a nourri des rats avec un régime sans fer et a provoqué des modifications histologiques de la muqueuse de l'oesophage, mais n'a pas remarqué de fibrose sous-muqueuse.

Cliniquement, de nombreux auteurs (CAMERON, 1929 ; HOOVER, 1935 ; Mc GIBBON, 1935, ...) ont pensé que l'anémie était la cause principale, bien qu'AhLBOM (1936) croit pouvoir distinguer la maladie, sur certains points, de l'anémie hypochrome

normale. C'est WALDENSTROM, en 1938, qui avance le premier que les modifications de la muqueuse et des ongles pourraient se produire sans anémie, mais avec un taux de fer sérique bas, et que la thérapie par le fer peut à elle seule guérir de nombreux cas et supprimer les modifications de l'épithélium et des ongles. C'est la raison pour laquelle il suggéra d'appeler cette maladie la dysphagie sidéropénique.

Citons quelques observations à l'appui de cette thèse :

- GLAZEBROOK, en 1944, décrit une maladie de Vaquez qui avait un taux de fer sérique très abaissé, ainsi qu'une koïlonychie. Il pensait que la sidéropénie était due aux besoins excessifs en fer pour la formation de l'hémoglobine. Après traitement par irradiation de la moelle osseuse, le taux de fer sérique s'éleva de 50 à 320 microgrammes/100 ml, et la koïlonychie disparut.

- DARBY, en 1946, dans un article convaincant sur les causes des lésions orales dans l'anémie hypochrome, détaille 6 cas dont 2 étaient dysphagiques. Quatre d'entre eux n'ont pas réagi à la vitaminothérapie ; alors que tous ont favorablement réagi à la thérapie martiale seule. Il veilla particulièrement à ce que le régime alimentaire de ces malades ne soit pas modifié pendant le traitement, car il souligne que l'on peut obtenir des lésions digestives dans l'anémie hypochrome sans dysphagie, avec un régime alimentaire déséquilibré.

- Egalement, dans la plupart des enquêtes nutritionnelles effectuées, on a trouvé que les lésions digestives étaient plus souvent associées à des taux d'hémoglobine bas qu'à des carences en vitamine B.

- Plus récemment, en 1967, ANDRÉ¹ et NAJMAN, dans une étude particulièrement détaillée d'un cas de Plummer-Vinson typique fait par le service d'hématologie de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris, rapportent le succès remarquable de la thérapie martiale.

La dysphagie qui existait depuis deux ans disparaît en quelques semaines, l'anémie se normalise, la perlèche s'estompe et disparaît, la langue reprend son aspect normal en trois mois, ainsi que les ongles qui perdent leur friabilité et reprennent un aspect convexe.

b)- La justification.

L'idée que le déficit en fer est le "primum movens", bien que soupçonnée depuis longtemps, trouve une explication dans le développement des statistiques. Celles-ci, en effet, montrent une nette prédominance féminine. Or, il est facilement concevable que le besoin en fer soit plus élevé chez la femme à cause des pertes dues à la menstruation et aux grossesses. Une étude détaillée de WYNDER fait nettement ressortir l'influence de la durée ou de l'abondance du flux menstruel. WINTROBE note que la fréquence du syndrome diminue après la ménopause, et EZES, à propos d'un cas observé au septième mois de grossesse, souligne l'importance de la sidéropénie "physiologique" des derniers mois de la grossesse comme facteur déclenchant. A côté de cette déperdition hématique, donc ferrique, régulière, d'autres auteurs notent que les pertes sanguines brutales par hémorragies massives pathologiques ou accidentelles peuvent parfois être mises en cause dans le déclenchement du syndrome.

Les grandes statistiques de WYNDER faites en Suède mettent également en évidence l'influence de l'alimentation. Ainsi, il remarque que la distribution géographique des cas est surtout rurale et nordique, et que de plus le régime alimentaire de ces gens est nettement moins riche que dans le reste de la population: ils mangent significativement moins souvent de la viande, des oeufs, du poisson, des fruits et des légumes frais, tous aliments riches en fer. Certains se nourrissaient uniquement de crêpes à base de farine avec du pain de seigle. Ainsi, le facteur alimentaire : régime carencé en fer pour des raisons sociales, économiques, géographiques ou saisonnières, est un élément important. WALDENSTRÖM,

après une étude statistique effectuée au centre de la Suède sur la sidéropénie moyenne dans la population locale, trouve le chiffre étonnant de 30 % de femmes sidéropéniques (ayant des taux inférieurs à 55 microgrammes/100 ml, le plus bas étant de 10).

- Enfin, la constance de la guérison par le fer est presque indiscutable.

c)- Conclusion.

Ainsi, la sidéropénie peut, à elle seule, provoquer ces lésions, expliquant du même coup la plus grande proportion féminine.

L'origine de cette sidéropénie peut être elle-même très variée, puisqu'elle peut avoir pour origine :

- 1- une carence d'apport en fer,
- 2- une augmentation des pertes,
- 3- un trouble de l'absorption,
- 4- un trouble de l'utilisation.

1- La carence d'apport en fer.

- Dans les pays au climat rude, tels que le Nord de la Suède et le pays de Galles, où les études faites sont formelles.

- Chez les gastrectomisés, où le régime est modifié, l'ionisation du fer perturbée, et le transit accéléré.

- Chez les dysphagiques, où la membrane, pour des raisons mécaniques, impose un régime semi-liquide déséquilibré.

2- L'augmentation des pertes sanguines.

C'est un des facteurs les plus importants ; nous rappellerons :

- les hémorragies génitales (ménometrorragie, fibrome, cancer utérin, etc...) ;

- les hémorragies digestives (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorroïdes, cancers digestifs, diverticulose colique, cirrhose, moignon gastrique après une gastrectomie).

Le plus souvent très discrètes, elles doivent être recherchées systématiquement et avec la plus grande attention, après avoir éliminé une maladie hématologique, leur appauvrissement étant le premier point du traitement.

3- Un trouble de l'absorption.

.. SOTGIU cite le cas d'un malade dont l'hyposidérémie persistait même après administration de fer réduit. Or, le besoin en fer était réel, car injecté par voie veineuse il disparaissait rapidement dans la circulation pour s'intégrer aux hématies (expérience de DARBY avec du fer radio-actif 59*) : donc il y avait trouble d'absorption.

- Après gastrectomie, tous les auteurs s'accordent pour retrouver environ 20 % d'anémie hypochrome sidéroprive.

La pathogénie de cette sidéropénie n'est pas encore totalement éclaircie. L'hypothèse facile, selon laquelle l'achlorhydrie résultant de la gastrectomie empêcherait la réduction du fer, donc son absorption, est mise en doute : tout du moins, elle n'est pas le seul facteur responsable, mais aurait un rôle favorisant sans plus dans la sidéropénie.

- De même, le court-circuit duodénal provoqué par la gastrectomie et invoqué par THIELE et par VANNOTTI n'est pas la cause essentielle. Il est tentant de penser, en effet, qu'en court-circuitant le duodénum, lieu principal de l'absorption ferrique, on puisse obtenir une sidéropénie. Il n'en est rien, car on a vérifié que le fer ionisé est bien absorbé dans ces cas où radiologiquement on ne voyait pas de reflux jéjuno-duodénal.

- Peut-être alors peut-il s'agir d'une altéra-

tion de la muqueuse ?

4- Un trouble de l'utilisation.

- RIEMANN et FISHER pensent à une autre cause : une mauvaise utilisation endogène du fer par perturbation du métabolisme cellulaire qui précéderait l'établissement de la sidéropénie.

Les rares cas familiaux rapportés qui mettraient en cause un facteur héréditaire amènent certains auteurs à penser à la possibilité d'un trouble congénital du métabolisme ferrique. Ils citent, à ce propos, la communication d'HEILMEYER qui conclut à la déficience d'un ferment empêchant le passage coproporphyrine - protoporphyrine.

En fait, cette classification des causes d'hyposidérémie est très schématique et il est plus que probable que plusieurs de ces facteurs entrent en ligne de compte.

4°)- THEORIE AUTO-IMMUNITAIRE.

Les relations entre la sidéropénie et les altérations cellulaires diverses, atteignant non seulement l'érythropoïèse mais aussi les cellules épithéliales, sont encore discutées.

L'hypothèse la plus simple consiste à évoquer une altération cellulaire par modification de certains enzymes dont le fer est un élément essentiel ; mais cette notion est contestée.

On sait que le fer intervient dans la constitution des catalyseurs d'oxydo-réduction, tels que le cytochrome C, et BEUTLER note justement une chute de ce dernier en cas de déficit martial. En 1957, en étudiant les effets biochimiques de la sidéropénie, il conclut que, sans aucun doute, il y a une réduction concomitante de la concentration en enzymes contenant du fer, mais que cela n'est pas forcément la

cause des modifications cellulaires dans les états sidéropéniques. Il postule au contraire qu'un déficit en une certaine substance biologique qui contient du fer et qui est actuellement inconnue pourrait en être responsable.

Il est tentant de suggérer qu'une telle déficience pourrait rendre les cellules plus vulnérables aux lésions par procédé immunologique ; c'est ce qu'affirme WRIGHT (1965). D'autre part, des tissus prélevés sur des membranes pharyngées montrent les traits histologiques de lésions immunologiques, et pourtant les modifications sont rapidement corrigées par le fer !

VINSON remarquait déjà que beaucoup de ses patientes présentaient des signes d'hypothyroïdie, ou des désordres thyroïdiens. Or, l'inflammation chronique de l'oesophage, associée à une atrophie gastrique et peut-être à un désordre thyroïdien, peut susciter aussi l'hypothèse d'un trouble immunologique mettant en cause l'action possible d'auto-anticorps, notamment oesophagiens, chez ces malades. MARKSON et MOORE, en 1962, et DAGG, en 1964, remarquent que les malades atteints d'anémie hypochrome ont plus souvent des anticorps antithyroïdiens et antigastriques. WRIGHT, en 1966, retrouve souvent des anticorps anti-cellules gastriques, lorsqu'il y a des lésions gastriques associées à une anémie hypochrome idiopathique. ANDRE, en 1967, retrouve aussi en immunofluorescence chez sa malade des anticorps anti paroi gastrique. HOLBORROW retrouve des anticorps anti-thyroïdiens, et FULTHORPE, des anticorps anti-thyroglobuline. Cependant, chaque fois que cela a été recherché, il n'a pas été possible de mettre en évidence les anticorps anti-oesophagiens, anti-pharynx, anti-langue (CHISHOLM, WRIGHT et ANDRE).

En conclusion, ces anticorps anti-paroi gastrique pourraient toutefois expliquer les lésions gastriques et être à l'origine d'un trouble de l'absorption du fer. Des études complémentaires répondront peut-être à certaines questions sans réponse sur les

relations entre la sidéropénie et les désordres de l'immunité.

5°)- AUTRES THEORIES.

De rares auteurs ont voulu faire intervenir des troubles hormonaux. LAND et PLUMMER soupçonnaient une hyperthyroïdisme, tandis qu'ANDERSON voit dans la déformation des ongles un élément hypothyroïdien, de même que VINSON retrouvait parfois des signes d'hypothyroïdie.

WINTROBE note que la fréquence du syndrome diminue après la ménopause, et EZES rapporte un cas observé au septième mois de grossesse et souligne comme cause déclenchante la sidéropénie "physiologique" des derniers mois de gestation. En fait, ces deux observations entrent dans le cadre des sidéropénies primaires par déperdition hématique.

TARLE va plus loin. Il pense que le syndrome est en fait d'origine hématologique, dû à une carence d'utilisation du fer et non à une carence d'apport. Le trouble serait une perturbation du métabolisme du fer, et il émet l'hypothèse que c'est au diencéphale, et plus spécialement au niveau de l'hypothalamus qu'il faut en chercher la clé. De même que l'hypothalamus serait le régulateur de la faim, de la soif, du sommeil, du métabolisme des lipides, de l'eau, etc..., il serait aussi le régulateur des fonctions érythropoïétiques.

DISCUSSION DES THEORIES PATHOGENIQUES

1°)- LA DYSPHAGIE PRIMAIRE.

Ne semble pas être une explication très vraisemblable de la maladie, parce que :

a)- Personne n'a encore cité de cas présentant les modifications pharyngiennes (membranes ou formation de striction) avant que ne se soient produites les modifications épithéliales et sanguines. Cependant, notons deux cas de CHISHOLM et WRIGHT qui notent l'hémoglobine et le fer sérique normaux au moment de la dysphagie ; mais un interrogatoire précis leur révéla des antécédents de grave anémie sidéropénique qui avait pu être corrigée par thérapie ou par amélioration du régime alimentaire. Il est donc possible que la sidéropénie prédispose à des altérations tissulaires de la région post-cricoïde qui continuent à évoluer pour leur propre compte, malgré la correction de la sidéropénie.

b)- Les modifications sanguines et épithéliales ne se produisent pas dans les autres cas de dysphagie, par exemple lors des sténoses provoquées par l'ingestion de substances corrosives. Ainsi, deux cas à Manchester sont typiques à cet égard : deux femmes dysphagiques depuis plus de 20 ans, l'une pour sténose caustique considérable de l'oesophage, n'a pas d'anémie, pas de sidéropénie et pas de signe de Paterson-Kelly. L'autre présente une grave cicatrisation syphilitique du pharyngo-larynx qui lui rétrécit le lumen à la taille d'un crayon. Son alimentation est semi-liquide depuis des années ; malgré cela, elle est bien portante, sans anémie ni sidéropénie, ni aucun des stigmates du syndrome. De même lors des sténoses congénitales ; cependant, le cas de SACREZ pourrait être une exception à cette remarque.

c)- Les modifications sanguines et de l'épithélium de la bouche et des ongles se produisent souvent dans des états sidéropéniques sans dysphagie.

d)- L'incidence selon le sexe est la même pour l'anémie sidéropénique et pour la dysphagie.

e)- La dilatation, à elle seule, améliore beaucoup de cas, mais moins efficacement que lorsqu'elle est combinée à la thérapie par le fer.

2°)- CARENCE EN VITAMINE B.

Bien que présente dans quelques cas et parfois mise en évidence, elle n'est vraisemblablement pas la cause fondamentale de la maladie. Les caractéristiques cliniques du syndrome différent, à plusieurs points de vue, de celles d'une carence pure en riboflavine, en particulier par l'absence de kérato-conjonctivite et par la couleur de la langue qui est pourpre ou "rouge Magenta" dans les ariboflavinoses. De plus, une dysphagie associée, si elle peut exister, est extrêmement rare.

Si MEULENGRACHT, MURPHY et JANKELSON relatent des cas traités avec succès partiel par la riboflavine, il n'est pas très clair, dans leurs articles, si on administre ou non du fer en même temps. Les cas de JANKELSON, d'autre part, ressemblent plutôt à de pures carences en riboflavine qu'à de vrais Paterson-Kelly. Soulignons le récent travail de JACOBS et CAVILL qui font état de déficits en pyridoxine, mais pas en riboflavine !

3°)- LA SIDÉROPÉNIE SERAIT LE FACTEUR LE PLUS IMPORTANT, parce que :

a)- On signale des cas précis où la sidéropénie est apparue avant la dysphagie (HURST et WRIGHT, par exemple).

b)- La plupart des chercheurs ont retrouvé une sidéropénie marquée chez leurs patients avec ou sans anémie hypochrome.

c)- L'incidence selon le sexe est la même pour le Paterson-Kelly et pour l'anémie sidéropénique.

d)- La sidéropénie peut provoquer les altérations des ongles, et de la muqueuse buccale et digestive.

e)- Des travaux expérimentaux sur le rat ont montré que la sidéropénie peut provoquer des modifications histologiques de la muqueuse de l'oesophage semblables à celles du Paterson-Kelly, excepté la fibrose sous-muqueuse.

f)- Enfin, et surtout, la thérapie par le fer peut, à elle seule, faire disparaître les symptômes dans presque tous les cas, ce qui est significatif. On a démontré qu'elle faisait régresser les modifications épithéliales de la bouche, des ongles et sans doute aussi de l'estomac, sauf si des modifications anatomiques trop importantes s'étaient produites.

4°)- CEPENDANT, LE DEFICIT EN FER NE PEUT, A LUI SEUL, ETRE LA CAUSE DE LA DYSPHAGIE.

Deux remarques illustreront cette affirmation :

- WYNDER (1958) note que, parmi ses 150 patients, il y a le chiffre étonnant de 68 % des cas qui ont un taux de fer sérique normal.

- ELWOOD (1964), lors d'une étude comparative entre un groupe de dysphagiques avec ou sans membrane et un groupe témoin non dysphagique, remarque qu'il trouve la même proportion de déficit en fer. Il en conclut que la sidéropénie a peu de chances d'être une des causes du symptôme.

De plus, on ne retrouve qu'un faible taux de dysphagiques parmi les anémiés (LUNDHOLM) et cela même dans les régions prédisposées (Nord de la Suède, Pays de Galles). Inversement, 23 % des dysphagiques n'ont jamais eu d'anémie. Il est également curieux

que l'association dysphagie - anémie sidéropénique soit si peu fréquente en dehors des zones nordiques. TROWELL (1960) et JACOBS (1963) ont souligné la rareté du syndrome dans des régions où la sidéropénie chronique est quasi générale, comme en Afrique centrale et orientale.

D'autre part, sous traitement au fer, même si les signes s'amendent, les anomalies radiologiques restent souvent inchangées ou peu modifiées.

La récurrence après dilatation ne semble pas influencée par le fer (JACOBS). KIRCHENBERGER et FLETT, en 1946, retrouvent des récurrences aussi bien chez des malades traités par le fer que chez des malades auxquels on n'a pas administré de fer.

Ces constatations, jointes aux observations déjà rapportées des cas familiaux, amènent certains auteurs à évoquer la possibilité que des facteurs d'"environnement" ou "constitutionnels" jouent un rôle.

5°)- FACTEURS d'"ENVIRONNEMENT".

On a déjà signalé la possibilité d'interrelations entre éléments nutritifs affectant l'absorption ou le métabolisme du fer. WINDER pense qu'il est possible théoriquement que des facteurs nutritionnels autres que le contenu en fer alimentaire puissent jouer un rôle direct ou indirect dans les modifications des muqueuses.

La présence de facteurs endogènes constitutionnels semble également probable, puisque ni l'anémie, ni la dysphagie ne touchent également toutes les femmes d'une même famille, malgré le même "environnement".

6°)- Les FACTEURS CONSTITUTIONNELS

peuvent être soit un trouble congénital du métabolis-

me ferrique, comme nous l'avons déjà vu, soit, comme le pensent JACOBS et KILPATRICK (1967), une atrophie gastrique primitive déterminée génétiquement.

En effet, si l'association entre achlorhydrie et Paterson-Kelly est bien connue (MOERSCH et CONNER, 1926), ils suggèrent que les achlorhydriques ont une gastrite atrophique ou une atrophie gastrique, lesquelles sont presque invariablement associées à une anémie pernicieuse. Or, on ne retrouve l'anémie sidéropénique et parfois la dysphagie que dans les cas d'atrophie gastrique grave. Cependant, la signification de l'atrophie gastrique dans l'anémie sidéropénique n'est pas encore certaine.

DAVIDSON et MARKSON (1955) soutiennent que les modifications de la muqueuse gastrique résultent de la sidéropénie. A l'encontre de cette hypothèse, FOY et KONDI (1960) rapportent la rareté de l'achlorhydrie dans l'anémie sidéropénique observée lors de parasitoses, et le fait que l'atrophie gastrique, quand elle se produit, n'est pas guérie par l'absorption de fer (LEES et ROSENTHAL, 1958). COGHILL (1960) a montré que la gastrite atrophique est plus commune chez les patients avec anémie sidéropénique, chez lesquels on ne retrouve ni perte de sang ni carence nutritionnelle en fer. Cette atrophie gastrique "idiopathique" lui semblerait donc déterminée génétiquement. Elle serait commune en Europe du Nord et rare en Afrique, et serait le prélude à une anémie pernicieuse. Ainsi, la sidéropénie du Paterson-Kelly ne se retrouverait que chez les porteurs d'atrophie gastrique ou de gastrite atrophique.

Cependant, il faut être prudent dans les conclusions et ne suivre JACOBS et KILPATRICK qu'avec beaucoup de réserves lorsqu'ils affirment que le syndrome peut donc apparaître soit avant toute anémie, soit après que l'atrophie gastrique ait développé une anémie pernicieuse latente ou sidéropénique. Ainsi, pour eux, la sidéropénie pourrait être secondaire et non essentielle. L'atrophie gastrique primitive d'origine génétique déterminerait l'achlorhydrie, la

sidéropénie, et la malabsorption de la vitamine B12 observée.

CONCLUSION :

Toutes ces considérations laissent penser que la déficience en fer, tout en étant probablement le facteur principal, ne constitue qu'un élément dans la genèse du syndrome. La cause déclenchante du cycle peut être extrêmement variable et nous échappe encore dans la plupart des cas : la multiplicité des théories est, à cet égard, très significative. Remarquons que, jusqu'à ce jour, rien n'a encore pu expliquer l'origine de la formation des membranes.

En somme, la pathogénie repose plus sur des hypothèses que sur des faits réels. Cependant, depuis ces dernières années, nous assistons à d'intéressantes études approfondies sur de grandes séries de cas, tant au point de vue clinique, hématologique, histologique que radiologique, faites surtout en Angleterre, et desquelles nous espérons qu'un jour "jaillira la lumière".

La résolution du problème viendra sans aucun doute des recherches physico-chimiques portant sur les activités des cellules épithéliales.

Pour l'instant, notre savoir se limite à l'observation du fait que le syndrome de Paterson-Kelly est un ensemble clinique dont la cause, bien qu'encore incomplètement élucidée, est en relation avec une avitaminose surtout B, un léger désordre endocrinien et surtout un manque de fer utilisable le plus souvent à la suite d'un déficit en fer intense et particulièrement prolongé.

INCIDENCE DE LA GASTRECTOMIE SUR LE PATERSON-KELLY

Nous n'avons pas pu retrouver d'étude suffisamment importante chiffrant le pourcentage de gastrectomie partielle dans les antécédents des Paterson-Kelly. Cependant, ces cas ne sont pas rares (JOUANEAU et coll., ANDRE et NAJMAN, et JACOBS qui, sur 55 cas, en retrouve 2 qui ont subi une gastrectomie partielle).

L'intérêt de ces cas est de savoir si ces gastrectomies partielles, faites le plus souvent pour un ulcère duodénal, peuvent être :

1°)- soit à l'origine, soit un élément favorisant ou alors sans rapport significatif avec le Paterson-Kelly ;

2°)- de voir par quel mécanisme éventuel la gastrectomie pourrait jouer dans le développement du syndrome hématologique ;

3°)- de voir si le facteur alimentaire peut être à l'origine d'un déséquilibre aggravant le syndrome hématologique.

Une étude récente, rapportée au Congrès de Cardiff en 1969, est significative à cet égard. Sur 279 cas de gastrectomie partielle datant de moins de 20 ans (étudiés cliniquement avec radiocinématographie et tous les examens complémentaires nécessaires), il a été constaté que l'on retrouvait significativement plus de membrane post-cricoïde que :

- parmi une même population normale,
- parmi le même nombre de malades porteurs

d'un ulcère du duodénum mais non traité.

De plus, parmi ces 279 cas de gastrectomisés :

- 2,9 % d'hommes,
- 5,2 % de femmes,

présentaient des signes évidents de Paterson-Kelly, ce pourcentage étant de loin supérieur à celui de la fréquence du syndrome même dans les zones "favorisées".

D'autre part, lors de cette même étude, il a été remarqué que ces malades avaient des carences nutritionnelles plus importantes que les gastrectomisés sans membranes. Ainsi, cette carence nutritionnelle serait un des facteurs, sans qu'ils aient pu conclure quelle substance était plus précisément en cause.

Cette étude est importante, car elle semble établir clairement l'influence de la gastrectomie dans la genèse du syndrome, ainsi que la constatation d'une carence alimentaire associée dans les cas avec membrane post-cricoïde.

Etudions cela plus en détail.

= Il est bien connu que la gastrectomie partielle peut être à l'origine d'une anémie.

VAN GERTRUYDEN, qui fait le point des anémies après gastrectomie subtotale, relève que tous les auteurs s'accordent pour trouver environ 23 % d'anémie (c'est-à-dire ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g pour 100 ml) dans les suites tardives. En général, le taux est inférieur d'au moins 2 g au chiffre normal. Cette anémie est presque toujours sidéropénique.

L'influence du sexe et de l'âge est instructive. DEMOLE (1968) publie les moyennes suivantes 10 ans après la gastrectomie.

- Chez l'homme : peu d'influence. Hb = 11,5 g

pour 100 ml.

- Chez la femme, par contre, l'anémie est nettement plus marquée et varie avec l'âge :

- avant 50 ans, son Hb sera environ à 6 g.
- après 50 ans, son Hb sera environ à 10 g.

Tous soulignent cette augmentation du taux après la ménopause, soulignant ainsi la sensibilité particulière des femmes lors de la période génitale.

= Les causes possibles de cette anémie post-chirurgicale sont variées.

KIMBER, PATERSON et coll. (1967) les résument de la façon suivante :

- diminution des réserves de fer avant l'opération par des saignements gastro-intestinaux répétés,
- perte sanguine pendant l'opération,
- perte de sang après l'opération, soit par gastrite, soit par ulcère récidivant, soit par suintement de la suture,
- limitation de la nourriture due à des douleurs persistantes,
- mauvaise absorption du fer.

L'achlorhydrie gastrique n'a pas été constatée par eux.

En fait, ces anémies sidéropives résultent de l'action combinée de plusieurs facteurs. Ces mêmes auteurs affirment que le tiers des malades saignent de façon occulte après l'opération, le plus souvent par gastrite associée, sans qu'il soit possible de le mettre en évidence.

VAN GEERTRUYDEN remarque également que l'achlorhydrie, autrefois mise en cause, ne peut aujourd'hui être acceptée comme la grande cause responsable de l'anémie. Tout au plus peut-elle jouer un rôle favorisante, qui faciliterait l'action d'autres agents étiologiques. Des études faites sur de grandes séries ne constatent aucune différence statistiquement valable.

Par contre, l'état de carence protidique entraîne une réduction simultanée de l'hémoglobine et des albumines plasmatiques. Il souligne aussi le rôle de l'hémoglobine en pré- et post-opératoire. Les malades présentant des prédispositions anémiques avant l'opération les garderont après.

Ainsi, ayant écarté l'achlorhydrie comme facteur essentiel, les causes principales se résument à :

- saignement continu occulte,
- régime inadéquat,
- et mauvaise absorption du fer.

= Etudions plus particulièrement l'absorption digestive du fer chez ces gastrectomisés partiels.

DREYFUS et SCHAPIRA trouvent que l'absorption du fer est peu modifiée par la gastrectomie. Cependant, tout change s'il s'agit d'un gastrectomisé anémique. Etudions ce tableau, comparant l'absorption digestive du fer radio-actif 59 dans les 4 cas possibles. (Voir le graphique).

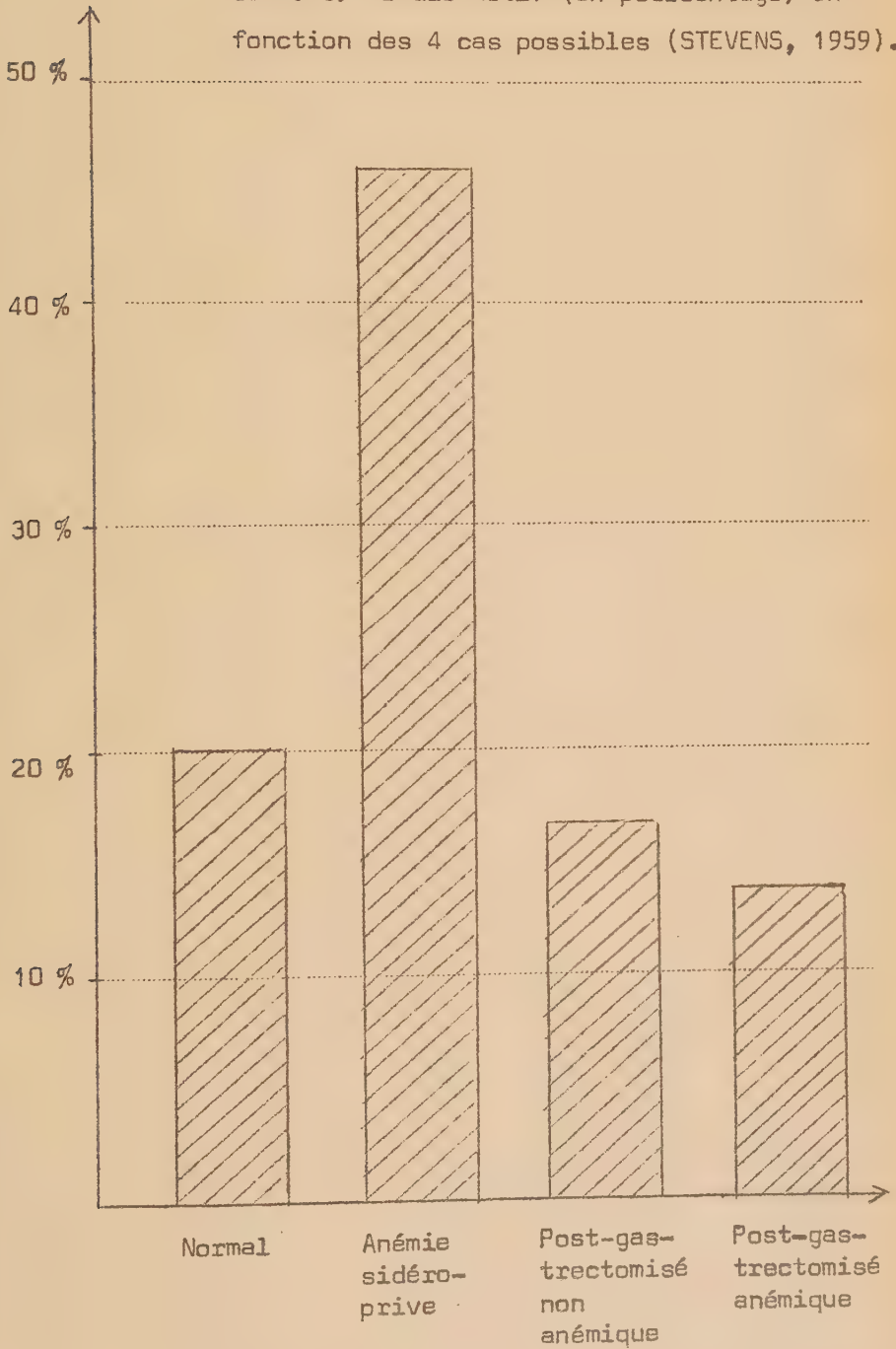
Nous y voyons que, chez un anémique, l'absorption est très augmentée, alors que, chez le gastrectomisé anémique, cela ne se produit pas.

La pathogénie de cette malabsorption est encore très controversée.

Nous avons vu déjà que bon nombre d'auteurs réfutent l'hypothèse de l'achlorhydrie primitive qui, par son absence de CLH, ne peut plus réduire le fer ferrique en fer ferreux assimilable, et entraînerait une anémie sidéropénique en diminuant l'absorption du fer.

Pour essayer de comprendre alors, il faut revenir sur la cinétique du transit intestinal du fer. Y. NAJEAN, dans une étude, note qu'il existe deux voies d'absorption digestive pour le fer. La voie

GRAPHIQUE illustrant l'absorption digestive
du Fe 59* radio-actif (en pourcentage) en
fonction des 4 cas possibles (STEVENS, 1959).



duodénale est la plus importante et les échanges y sont rapides ; puis la seconde voie, localisée à tout l'intestin grêle, est quantitativement moins importante. Elle correspond à un mouvement plus lent d'échange. TURNBERG (Londres) pense que le duodénum serait surtout le siège de l'absorption du fer inorganique, alors que les intestins absorberaient plutôt le fer organique. TURNBULL (Londres) insiste sur le fait que le fer est nettement plus absorbé en présence de nourriture et de vitamine C (d'où l'importance de l'orange ou du citron à chaque repas). De même, les protéines seraient concernées pour le transport et l'utilisation du fer, si bien que si le patient est carencé en calories protidi-ques, le processus d'absorption est perturbé.

Ceci pourrait expliquer, d'une part :

- qu'une gastrectomie partielle, court-circuitant le duodénum par exemple, n'entrave pas trop l'absorption digestive du fer, contrairement à ce que pensaient THIELE et VANNOTTI. Il a été vérifié d'ailleurs que le fer ionisé était bien absorbé dans ces cas.

- qu'une mauvaise alimentation, carencée en fer, bien sûr, mais aussi en vitamine C et surtout en protides, aggrave encore cette malabsorption.

Les post-gastrectomisés anémiques ont déjà des réserves en fer fortement entamées. Cela peut expliquer, comme le remarquent les auteurs italiens VENTURA, RETTI et coll., que l'augmentation de l'absorption du fer ne suit pas l'augmentation des besoins, ainsi que cela se produit chez un sujet normal ou un anémique non opéré. Cela ne compromettrait pas trop la capacité d'utilisation du fer alimentaire de base qui reste absorbé par les intestins. Mais il n'aurait plus la faculté de proportionner son absorption à ses besoins s'il doit faire face à une augmentation importante du besoin en fer, qu'elle soit d'origine physiologique (grossesse, allaitement...) ou pathologique (hémorragie). Ainsi, la grossesse chez une gastrectomisée serait beaucoup plus sidéro-

péniant que chez une femme normale.

DEMOLE (1968) relate que le fait de donner des extraits crus d'estomac ou de muqueuse gastrique broyés (sauf l'antre) augmente de façon notoire l'absorption du fer organique et inorganique. D'autres expériences tendent à confirmer qu'il y aurait une substance libérée par l'estomac normal (à la façon d'un facteur intrinsèque) et qui pourrait permettre l'absorption du fer.

KIMBER, PATTERSON et coll. pensent que cette malabsorption pourrait être aggravée par la rapidité du transit intestinal résultant du montage de la gastrectomie, surtout dans la première portion du jéjunum qui devient le lieu principal d'absorption du fer.

CONCLUSION :

Nous voyons que tous ces problèmes relatifs à la pathogénie de l'anémie sidéropénique de la gastrectomie partielle sont loin d'être résolus. Cependant, les idées actuelles qui se dégagent peuvent être résumées ainsi :

a)- La gastrectomie partielle peut entraîner, dans environ 23 % des cas, des anémies hypochromes sidéropéniques dont nous avons vu les causes, soit :

- par persistance d'un saignement occulte,
- par mauvaise absorption digestive du fer.

b)- Ce ne serait pas l'absorption du fer alimentaire de base qui serait modifiée, mais l'adaptation de la régulation de l'organisme incapable de faire face à une augmentation des besoins.

c)- Le court-circuit duodénal provoqué par le montage opératoire entrerait moins en ligne de compte que l'accélération du transit intestinal provoqué, diminuant encore la possibilité d'absorption.

d)- Il y aurait une diminution des composés sidéroprotéiniques alimentaires, ainsi qu'une libération incomplète des ions ferriques. Ceci ajouté à l'achlorhydrie, réduisant la réduction du fer pour le rendre assimilable, ainsi qu'au manque probable d'un facteur intrinsèque hypothétique, permettant l'absorption du fer, pourrait jouer un rôle important dans la sidéropénie.

e)- Etant donné que, d'autre part, nous avons vu que la gastrectomie semble clairement favoriser l'apparition d'une membrane post-cricoïde (sans qu'il soit possible de l'expliquer) et que nous avons constaté que ces gastrectomisés ont une alimentation plus déséquilibrée et plus défectueuse que les gastrectomisés sans membrane, nous arrivons au bout de notre raisonnement.

Nous pouvons donc conclure que la gastrectomie partielle, consécutive à un ulcère duodénal le plus souvent, est bien un facteur favorisant l'apparition du syndrome de Paterson-Kelly, par :

- l'anémie sidéropénique intense et prolongée qu'elle entraîne ;
- la membrane post-cricoïde qu'elle favorise ;
- la malnutrition que cela entraîne.

DISCUSSION DE NOTRE CAS

L'histoire de Mme P... est, somme toute, assez typique dans sa symptomatologie, tout au long de son évolution. Essayons de l'interpréter en fonction des données pathogéniques que nous venons de voir.

Au début, il s'agit d'une jeune fille sans antécédents pathologiques particuliers. En 1946, à l'âge de 20 ans, elle subit une gastrectomie partielle pour un ulcère duodéal. Un laps de temps d'une dizaine d'années s'écoule normalement. Or, nous avons vu, au chapitre précédent, le rôle déclenchant qu'a pu avoir cette opération en favorisant l'apparition d'une anémie hypochrome sidéropénique intense et prolongée évoluant à bas bruit. N'ayant pu retrouver d'autres "pertes" hémorragiques en dehors de règles abondantes, nous pouvons penser que peut-être il y a là l'origine de la déperdition hématique occulte et le point de départ de sa maladie.

Lentement, très lentement, les troubles vont se constituer. La dysphagie apparaîtra en premier. Sept ans après l'opération, très discrètement au début, elle ira en s'aggravant au fil des ans. Cependant, un point reste obscur. Comment se fait-il que sa dysphagie, traduction de sa sidéropénie, disparaisse lors de ses grossesses pour réapparaître dès leur fin, alors que précisément la gestation est déjà en soi très sidéropénisante et devrait donc aggraver son état ? Ceci reste inexplicable, à moins que son médecin lui ait donné, lors de sa grossesse, un traitement ou un fortifiant dans la composition duquel entraient le fer ; ou peut-être que ses règles soient

si importantes que son aménorrhée gravidique suffise à stopper le processus, ce qui paraît peu vraisemblable.

Le cercle vicieux s'installe alors. Sa dysphagie progressant, elle commence à sélectionner les aliments, contribuant ainsi à augmenter son déséquilibre nutritionnel par l'absence d'aliments vitaminés et riches en fer, tels que les fruits et les légumes frais, le poisson, la viande, le foie, etc...

Dès lors, l'engrenage est inévitable et, en quelques années, nous avons le tableau presque typique du Paterson-Kelly, mais dont le diagnostic n'avait toujours pas été fait. Elle présente les quatre séries de signes cardinaux :

- dysphagie ;
 - syndrome hématologique avec l'anémie hypochrome sidéropénique, mais sans splénomégalie ni d'autres altérations humorales ;
 - modification discrète des muqueuses, mais on ne lui retrouve pas la glossite typique, simplement une cheilite angulaire ou perlèche ;
 - une altération de la peau et des phanères avec une peau sèche, cheveux fins et cassants et une friabilité très grande de ses ongles aplatis et striés.
- Enfin, un autre signe qui passe pour très typique et auquel on n'a pas prêté attention et qui est l'altération et la chute précoce des dents.

Quant aux examens complémentaires, si les radiographies opacifiées sont restées négatives si longtemps, l'oesophagoscopie et le dosage de l'acidité gastrique, qui auraient pu être faits à ce moment-là, ne l'ont pas été. Rappelons ici que, pour arriver à mettre en évidence cette membrane oesophagienne, il faut une technique et une méthode spéciales et donc indiquer précisément au radiologue ce que l'on cherche. Ainsi, cette membrane ne fut objecti-

vée que deux mois avant son hospitalisation, lorsque le diagnostic fut suspecté. Mais à ce moment, elle diaphragmait déjà presque totalement l'oesophage cervical, aboutissant à une sténose quasi complète. L'oesophagoscopie, ainsi que le passage d'une bougie dilatatrice étaient déjà impossibles. On ne voyait même plus le pertuis. La dysphagie, peu avant son entrée à l'hôpital, était presque totale.

Remarquons que, tout au long de cette évolution s'étalant sur plus de 15 ans, le diagnostic n'ayant pas été fait, notre malade n'a pas reçu de fer, en dehors de deux boîtes de Glucofer* prescrit en 1965 à la suite de sa visite chez un O.R.L. qui avait suspecté un syndrome tardif de gastrectomisés. Courte période, pendant laquelle elle affirme avoir ressenti une amélioration. Quelle aurait pu être l'évolution si, à ce moment, on avait continué un traitement intensif par le fer et les vitamines ? Il est difficile de le dire ; mais, devant l'unanimité des résultats cités, on aurait peut-être pu éviter l'opération. A ce stade-là, de toute façon, le problème ne se posait plus ; il fallait intervenir.

Il sera intéressant, à cet égard, de comparer les trois uniques interventions chirurgicales faites pour des cas semblables.

La première en date est celle de l'Américain IDDLLES, faite en 1954 dans le Delaware. Il s'agit d'une femme de 43 ans qui se plaint depuis 15 ans de dysphagie, avec les antécédents d'anémie pernicieuse et d'achlorhydrie datant de plus de 20 ans. Elle est admise presque en aphagie à l'hôpital, où l'association d'une glossite et d'une anémie hypochrome fait évoquer le diagnostic. Une oesophagoscopie tombe sur une sténose presque complète rétro-cricoïdienne qu'une bougie dilatatrice ne peut franchir. Les radios objectivent une sténose du haut oesophage cervical de 3 cm. de long avec un pertuis de 3 mm, mais sans membrane. Il s'agit donc d'une variété

avec rétrécissement. Devant l'état de la malade, il décide d'intervenir, ne sachant pas s'il s'agit d'une lésion organique ou d'un spasme fonctionnel. Il fait une approche de l'oesophage cervical, comme pour une oesophagoplastie, et une fois bien exposés l'hypopharynx et l'oesophage cervical, il inspecte et palpe, mais en vain, à la recherche d'une induration, d'un épaississement ou d'une déformation évidente au niveau de l'image radiologique. Il en conclut qu'il s'agissait d'un spasme fonctionnel qui a complètement disparu sous anesthésie. Pour éviter le retour de ces spasmes, il fait une myotomie latérale extra-muqueuse, longue de 3 cm., à la façon d'une pyloroplastie de type Ramstedt. Il sectionne les fibres inférieures du constricteur inférieur du pharynx, le muscle crico-pharyngien, et les fibres hautes des muscles oesophagiens. Un an après, il revoit la malade qui va très bien. Ainsi, dans ce cas, l'intervention était toute différente.

L'autre cas est celui de SACREZ, rapporté par NOTTER ; mais là encore, le problème n'est pas analogue. Il rapporte le cas d'un enfant de 13 ans, suivi depuis sa naissance pour une sténose congénitale du bas oesophage, sur laquelle viennent se greffer une anémie sidéropénique, une glossite, mais pas d'altération ni de la peau, ni des phanères, le tout évoquant un Paterson-Kelly. Là également, devant la sténose quasi complète, ils sont amenés à faire une résection oesophagienne basse avec anastomose oesogastrique. Mais en fait, c'est la sténose congénitale que l'on a supprimée, bien que le compte rendu histologique retrouve les signes histologiques caractéristiques d'un Paterson-Kelly. Comment se fait-il qu'une sténose arrive à développer un tel syndrome, ceci est tout à fait exceptionnel ? Donc, là aussi, ce cas est différent du nôtre, où c'est précisément la membrane directement en cause et sans affection intercurrente qui a été l'objet de la résection oesophagienne.

Une fois opérée, l'amélioration étant spectaculaire, il était intéressant, dans notre cas, de

savoir s'il n'existait pas un autre facteur pouvant aggraver la sidéropénie, en dehors du facteur favorisant qui a été la gastrectomie et du facteur d'entretien qui a constitué la carence alimentaire due à sa longue dysphagie. Nous nous demandons s'il n'existait pas, au niveau intestinal, un trouble, soit de l'absorption, soit de l'utilisation du fer alimentaire. Pour le savoir, nous l'avons envoyée au Laboratoire des Isotopes de Saint-Louis pour lui faire une étude de l'absorption digestive du fer ionique marqué en comparaison d'un indicateur inerte radio-actif. Or, à notre surprise, l'absorption était normale. Cela est moins étonnant après l'étude que nous avons rapportée au chapitre précédent. En effet, contrairement à ce que l'on pouvait croire logiquement, ce n'est pas le court-circuit duodénal, dû au montage de la gastrectomie, qui, en supprimant le lieu électif de l'absorption du fer, est la cause de la sidéropénie. Nous y avons vu que l'absorption se faisait tout aussi bien dans le grêle, ce que traduisait cet examen. Mais alors, peut-il y avoir un trouble qui aggraverait les deux autres facteurs sidéropénisants cités plus haut ? On peut penser que oui.

Nous avons vu, au chapitre précédent, que des études avaient montré que ce n'était pas, dans ces cas précis, l'absorption digestive de base du fer qui était perturbée, mais l'adaptation de l'organisme à réguler ce fer pour faire face à des besoins accrus, comme si le stock était toujours au plus bas. Ainsi pourrait s'expliquer cette absorption normale. D'autre part, on peut également supposer que cet examen, qui est fait avec l'administration de fer déjà ionisé, facilite beaucoup l'absorption. Or, dans la réalité, le fer alimentaire doit d'abord subir la réduction, l'ionisation, etc..., autant de transformations qui se font très mal chez les gastrectomisés. Nous avons vu, en effet, que, chez ces malades, il y avait une diminution des composés sidéro-protéiques alimentaires, ainsi qu'une libération incomplète des ions ferriques. Ceci, ajouté à l'achlorhydrie qui réduit la réduction du fer pour le

rendre assimilable, ainsi qu'au manque probable d'un facteur intrinsèque hypothétique permettant l'absorption du fer, pourrait en partie rendre compte de la sidéropénie. Ainsi s'expliquerait cette absorption ionique normale, laissant supposer que le trouble se situerait à l'étape précédente. Enfin, on ne peut pas écarter un trouble du métabolisme du fer, comme nous l'avons vu précédemment, mais dont la preuve est difficile à établir.

Toutes ces explications ne sont que des suppositions étayées sur les bases pathogéniques étudiées au chapitre précédent, et que nous essayons d'interpréter pour notre malade. Ainsi que nous le voyons, nombreuses sont les causes pouvant aboutir à cet état sidéropénique.

Nous n'avons pas malheureusement pu réaliser les recherches d'auto-anticorps (anti-cellules gastriques et anti-oesophage).

Quant au résultat histologique, il n'a pas apporté de caractères nouveaux, confirmant simplement ce que l'on savait déjà, notamment sur la nature de la membrane faite d'une muqueuse quasi normale.

Cependant, l'opération n'ayant pour but que de rétablir une alimentation normale, il n'en reste pas moins que les facteurs sidéropénians demeurent en dehors du facteur nutritionnel, bien que l'état de la patiente soit cliniquement excellent. Or, sur ceux-ci nous ne pouvons agir que de façon symptomatique. Nous lui ferons donc un traitement intermittent par le fer, bien sûr, et les vitamines B et C qui auront une action trophique sur la peau et les muqueuses et qui permettront une meilleure réduction et absorption digestive du fer alimentaire en augmentant "le stock".

Parallèlement, une surveillance : clinique, radiologique et endoscopique, régulière, est nécessaire pour dépister toute dégénération éventuelle,

tant nous savons combien un état sidéropénique prolongé peut être un facteur prédisposant.

CONCLUSIONS

A l'occasion d'une observation chez une femme atteinte d'une dysphagie sidéropénique ayant entraîné, complication exceptionnelle, une sténose complète de l'oesophage cervical, nous avons essayé de passer en revue les éléments de cette affection.

Ce syndrome, encore intitulé "PLUMMER-VINSON", ou plutôt, de nos jours, "KELLY-PATERSON", a d'abord été étudié dans les pays anglo-saxons et en Scandinavie. Sa méconnaissance dans les autres pays est sans doute à l'origine du nombre restreint de cas publiés et donc sa rareté dans nos contrées ne serait qu'apparente.

Frappant essentiellement les femmes à la préménopause, l'affection se caractérise avant tout par une dysphagie associée à une anémie hypochrome sidéropénique avec une atrophie des muqueuses digestives supérieures, telle que la glossite et la présence de formations membraneuses oesophagiennes obstruant le lumen et qui sont retrouvées aux examens radiologiques et endoscopiques. Quand elles existent, ces membranes minces, situées au niveau C5-C6, sont pathognomoniques. D'autres altérations touchant la peau, les phanères et les dents viennent compléter le tableau clinique.

Cependant, rarement tous les signes sont retrouvés, et il faut savoir penser à une sidéropénie même devant un tableau clinique partiel, les formes frustes étant assez fréquentes ; de simples troubles bucco-pharyngés, même de caractère imprécis,

à type de paresthésie, doivent faire demander des examens complémentaires et tenter une épreuve thérapeutique.

L'action spectaculaire du traitement médical à base de fer, parfois associée à des vitamines B et C, est remarquable et suffit à lui seul la plupart du temps. La réponse au traitement est rapide, de l'ordre d'un mois, et nous apporte la reconnaissance de malades souvent découragés par leur long passé dysphagique. Parfois, une série de dilatations par bougirage est nécessaire dans les dysphagies plus anciennes. Mais c'est de façon tout à fait exceptionnelle et la main forcée qu'il faut envisager un traitement chirurgical. Dans ces cas rarissimes où le diagnostic a traîné et où la sténose s'est complétée, on pourra faire une résection oesophagienne limitée termino-terminale, comme il a été fait chez notre malade.

Les problèmes pathogéniques soulevés par ce syndrome ne sont pas encore éclaircis. Dans l'important chapitre que nous leur avons consacré, nous avons vu la variété des explications proposées... Cependant, actuellement, on pense qu'une sidéropénie prolongée, de quelque origine qu'elle soit, constitue le "primum movens" ; elle déclencherait une rupture de l'équilibre de différents processus métaboliques, ce qui permettrait d'expliquer tout à la fois la symptomatologie polymorphe et le potentiel cancérigène de ce syndrome.

Cette dégénérescence éventuelle - de l'ordre de 10 à 30 % des cas selon les auteurs - doit rester présente à l'esprit et nécessiter des examens périodiques de contrôle pour la dépister au plus vite et lui opposer la thérapeutique la plus adéquate. Si dégénérescence il y a, elle se fera quelque part sur le tractus digestif supérieur dans 80 % des cas, au-dessus de la membrane oesophagienne qui n'est jamais concernée. La localisation la plus fréquente reste le cancer rétro-cricoïdien.

L'observation rapportée dans ce travail concerne une femme de 41 ans qui a subi, à l'âge de 20 ans, une gastrectomie partielle pour ulcère duodénal. Sept ans après, apparaissent les premiers troubles dysphagiques, et l'on découvre quelques années plus tard une anémie sidéropénique. Progressivement, le syndrome se constitue dans son tableau le plus complet, sans que jamais le diagnostic ne soit évoqué. Donc, pendant 20 ans, elle n'a pas eu de fer. Les lésions se constituèrent ainsi, jusqu'à finir par provoquer une sténose complète de l'oesophage nécessitant une intervention presque "d'urgence" : résection oesophagienne simple qui rend à la patiente une vie normale.

Le but de ce travail était donc, à la faveur d'un cas peu banal de dysphagie sidéropénique :

- d'essayer de faire le point de nos connaissances actuelles sur ce syndrome, après en avoir rappelé les signes principaux ;

- de montrer que ce syndrome peut entraîner une sténose complète de l'oesophage, fait rarement signalé : ce n'est que le troisième cas de ce genre publié, à notre connaissance ;

- de montrer comment la gastrectomie partielle faite 20 ans plus tôt a pu être à l'origine de cette affection.

Nous n'avons pas la prétention d'avoir tout dit sur ce sujet ; mais si, modestement, nous avons pu, par le présent travail, remettre en mémoire ce syndrome trop méconnu, nous nous estimerons satisfaits. Nous voyons que la diversité de ses symptômes le rend intéressant, aussi bien pour l'omnipraticien que pour les spécialistes de tous ordres. Mais la constance de la dysphagie et la fréquence des lésions glosso-bucco-pharyngées doivent retenir tout spécialement l'attention des oto-rhino-laryngologistes.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris;

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

Pr. FOURNIER

Le Président
de la thèse,

P. PIALOUX

B I B L I O G R A P H I E

- ABITOL P. - Apport de la radiocinématographie dans certaine dysphagie haute. - Thèse, Paris, 1967.
- AHLBOM H.A. - Simple achlorhydriae anemia, Plummer-Vinson Syndrome and Carcinoma of the mouth, pharynx and oesophagus in women.- Brit. Med. J. 1936, 8, n° 2, 331.
- ANDERSON N.B.E. - Experimental and clinical investigations into the effect of parenterally administred iron.- Acta Med. Scand. 1950, Suppl. 241.
- ANDRÉ R. et NAJMAN A. - Dysphagie sidéropénique.- Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 118, 1967, n° 13, 1251-1260.
- AUBIN A., ESTENNE et CHOPY - Dysphagie et image radiologique de Plummer-Vinson. - Ann. Otolaryng. 1955, 72, n° 89, 710-711.
- AUBIN A. - Syndrome de Plummer-Vinson. - Bull. Acad. Suisse Sci. Méd. 1963, 18, n° 4, 285-295.
- BEAUREGARD J.M., GENDREAU C. et MANZI J. - La dysphagie sidéropénique, syndrome dit de Plummer-Vinson.- Union Méd. Canada, Janv. 1961, 90, n° 1, 9-15.

- BENHAMOU E. et CPHEN-SOLAL G. - Anémie hypochrome avec syndrome de Plummer-Vinson. - B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 30 Mars 1936, 52, 504-509.
- BEUTLER E. - Iron enzymes in iron deficiency : cytochrome C. - J. Clin. Investigation, 1957, 36, 874.
- BINGHAM J.A.W. et LOGAN J.S. - Nature et traitement de la dysphagie de Plummer-Vinson. - Brit. Med. J., 19 Sept. 1953, n° 4837, 650-652.
- BONORINO UDAONDO D'ALOTTO - Syndrome de Plummer-Vinson. - Arch. Mal. App. Digestif et Nutri. 1950, 50, 478-483.
- BOTET J.M.F. - Considérations sur le syndrome de Plummer-Vinson. - Ann. Oto-Laryngo. 1949, 66, n° 1-2, 23.
- BOURGEOIS R. et TARLE Y. - Dysphagie sidéropénique. - Ann. Oto. laryng. 1952, 69, n° 10, 618-622.
- BRUNTON F.J. et EBAN R.E. - Membranes sidéropéniques chez les hommes. - Clin. Radiol., Janv. 1960, 11, n° 1, 65-67.
- CHISHOLM n. et WRIGHT R. - Dysphagie post-cricoïde et insuffisance ferrique chez l'homme. - Brit. Med. J., 29 Avril 1967, 2, n° 5547, 281-283.
- COGHILL N.F. - Post Grad. Med. J. 1960, 36, 733.
- COURRIAN M. - Contribution à l'étude du syndrome de Kelly-Paterson ou dysphagie sidéropénique. - Thèse Bordeaux, n° 88, 1956.
- DAGG J.H., GOLBERG A., ANDERSON J.R., BECK J.S.,

GRAY K.G.- Brit. Medical Journal, 1964, 1, 1349.

- DARBY - Oral manifestations of iron deficiency.-
J.A.M.A., 1946, 13, 830-835.
- DAVIDSON W.M.B., MARKSON, J.L. - Lancet, 1955, 2,
639.
- DEMOLE M. - Anémies post-gastrectomies.-
Digestion, 1968, 1, n° 6, 370-374.
- DREYFUS J.-Cl. et SCHAPIRA G.- Le fer. - Paris,
1958, L'Expansion Scientifique Française.
- ELWOOD P.C., JACOBS A., PITMAN R.G. et ENTWISTLE
C.C.- Epidémiologie du syndrome de Paterson-
Kelly. - Lancet, 3 Oct. 1964, 2, n° 7362, 716-
720.
- ELWOOD P.C. et PITMAN R.G.- L'erreur de lecture
dans le diagnostic radiologique des membranes
du Paterson-Kelly. - Brit. J. Radiol., Août
1966, 39, 464, 587-589.
- ENTWISTLE C.C.- Histological findings in the
Paterson-Kelly. - J. Clinical Pathol. 1965,
18, n° 4, 408-413.
- FOY H., KONDI A.- Trans. Royal Society of tropical
Medecin and Hygiene 1960, 54, 419.
- GEERTRUYDEN J. - Anémies après gastrectomies sub-
totales.- Acta Clin. Belge, Mars-Avril 1958,
13, 171-203.
- GERNEZ A.- Syndrome de Plummer-Vinson.- Diplôme de
Radiologie, Paris, 1948.

- GODTFREDSEN - Rapports existant entre la maladie de Sjögren, le syndrome de Plummer-Vinson et l'aribo flavinose.- Acta Opht. 1947, 25, n° 1, p. 95.
- GRAS G.- Le syndrome de Plummer-Vinson (son facteur neuro-carentiel). - Thèse Paris, Mai 1954, n° 399, p. 70.
- GREINER G.F.- Recherche de la sidéropénie dans les paresthésies pharyngo-oesophagiennes. - Ann. Oto-laryngo., Avril-Mai 1957, 74, n° 4-5, p. 278-285.
- GRIVAUX M. - Un cas d'anémie microcytaire sidéropénique avec dysphagie.- Sem. Méd., 26 Nov. 1951, p. 961.
- GUICHARD A., GUILLERMET J. et TOLOT F.- La dysphagie sidéropénique de Plummer-Vinson.- Lyon Médical, 1950, 184, p. 309-317.
- GUICHARD A., PLAUCHU, MOREL, LEHMANN - Un nouveau cas de dysphagie sidéropénique de Plummer-Vinson avec vérification anatomique. - Lyon Médical, 1952, 187, p. 65.
- HAMON J.J.M.- Dysphagie sidéropénique et cancers des voies digestives supérieures.- Thèse Paris, 1952.
- HOLMGREN B.S.- Sidéropenic dysphagia or cancer of the hypopharynx. - Acta Radiol. 1943, 24, p.455-461.
- IDDLES A.- Plummer-Vinson Syndrome : Report of case treated surgically. - Delaware State Medical Journal, Oct. 1954, 26, p. 264-267.
- JACOBS A. et KILPATRICK G.S.- Le syndrome de Pater-

son-Kelly.- Brit. Med. J., 11 Juillet 1964,
n° 5401, p. 79-82.

- JACOBS A. et CALVILL - Etat de la pyridoxine et de la riboflavine dans le syndrome de Paterson-Kelly. - Brit. J. Haemat., Fev. 1968, 14, n° 2, p. 153-160.
- JOUANNEAU P. et GEFROY Y. et THAZARD M.R.- Dysphagie avec anémie sidéropénique hyperchrome chez un gastrectomisé.- Mém. Acad. Chir. 1957, 27 et 28, n° 83, p. 862.
- KELLY B.- Syndrome de Plummer-Vinson.- Journal Laryng. Otol. 1919, 34, p. 282.
- KELLY B.- Spasm at entrance to the oesophagus.- Journal of Laryngol., Rhin. and Otol., 1919, 34, n° 8, p. 285.
- KIMBER - Pathogénie de l'anémie par déficience ferrique après gastrectomie partielle. - J.A.M.A., 1967, 202, n° 10, p. 935-938.
- KRUISINGA et HUIZINGA - La bouche trop petite chez les malades présentant un syndrome de Plummer-Vinson. - Ann. of Otol., Rhino., Laryng., Mars 1959, 68, n° 1, p. 115-121.
- LEGER L., GERNEZ A., AUVERT J., CAYE P. - Deux cas de dysphagie sidéropénique.- Archives Mal. App. Digest. et Nutr. 1949, 38, p. 1158-1164.
- LEGER L., BERTRAND I., CAYE P.- La dysphagie sidéropénique. Etat précancéreux.- Arch. Mal. App. Dig. et Nutr., 1951, 40, p. 1329-1333.
- LEMEZ A.- Syndrome de Plummer-Vinson ou dysphagie sidéropénique.- Thèse Paris, 1951.

- LINDWALL N.- Hypopharyngeal carcinoma in sidero-penic dysphagia.- Acta Radiol., 1953, 39, p. 17-37.
- MARKSON J.L., MOORE J.M.- Lancet, 1962, 2, p. 1240.
- MARTIN - Plummer-Vinson syndrome.- Amer. Pract. 1959, 10, n° 12, p. 2211.
- MAC NAB J.- Le syndrome de Paterson-Kelly.- Journal of Laryng. Otol., Juin 1961, 75, n° 6, p. 529-561.
- MEULENGRACHT et BICHEL J.- Riboflavinavitaminosis und Plummer-Vinson Syndrome.- Klin. Wschft. 1942, 21, p. 39-41.
- MOERSCH, CONNER H.M.- Arch. Oto-laryngol., 1926, 4, p. 112.
- MOULONGUET M.- Un cas de syndrome de Plummer-Vinson.- Ann. Oto-Laryngol. 1944-45, 12, n°12, p. 503.
- MOUTIER F.- La dysphagie sidéropénique. Du syndrome de Kelly-Paterson au cancer hypopharyngé.- Arch. Mal. App. digestif et nutri. - Suppléments des Journées des 15-16 Juin 1951 du N° 5, p. 53-87.
- NAJEAN Y.- Cinétique du transit intestinal du fer.- Revue Française d'Et. Clinique et Biol. 1964, n° 8, vol. 9, p. 874-877.
- NOTTER J.- Etude du syndrome de Plummer-Vinson à propos d'un cas chez un enfant.- Thèse Strasbourg, 1963, n° 33.
- PATERSON D.R.- A clinical type of dysphagia.- J. Laryngol. Otol. 1919, 34, n° 6, p. 289.

- PATERSON D.R. - Obstruction at the upper and of the oesophagus. - Proc. Royal Soc. Med. 1931, 24, n° 7, p. 1203.
- POSPPSKI - Altération des taux sériques de fer et de transférine dans l'ulcère duodénal traité chirurgicalement. (Résumé en anglais). - Polski Tygod. lek. 1969, 24, n° 28, p. 1087-1090.
- PROCOPIIS P.G. et VINCENT P.C. - Un cas de dysphagie due à une membrane post-cricoïde chez un malade porteur d'une anémie pernicieuse sans carence en fer.- Med. J. Australia, 19 Nov. 1966, 53, n° 21, p. 991-993.
- SACREZ R., LAUSECKER Ch. et WARTER P.- A propos d'un cas de dysphagie grave avec sidéropénie évoluant depuis la naissance. - Arch. Franç. Péd. 1954, 11, n° 9, p. 954-958.
- SAVILAHTI - On the pathologie anatomy of the Plummer-Vinson Syndrome.- Acta Med. Scand., 1946, 125, n° 1, p. 40.
- SHILEY TB., Mc DOWELL R.F.C. et COSTELLO W.T. - Dysphagie sidéropénique et hernie diaphragmatique.- Prensa Med. Argent., 19 Avr. 1963, 50, n° 16, p. 1035-1037.
- SIGUIER F. et coll. - Syndrome de Plummer-Vinson. Guérison apparente par la thérapeutique martiale. Cancérisation de l'hypopharynx.- B. M. Soc. Méd. des Hôp. Paris, 1955, 71, n° 25-26, p. 1035.
- SMILEY et coll. - Dysphagie sidéropénique et hernie hiatale. - Lancet, 6 Juillet 1963, n° 72, 97, 7-11, 10 fig.-

- SOTGIU G. et LABO G. - Formes frustes des syndromes de Kelly-Paterson. - Gastro-enterologia, 1956, 86, n° 3, p. 167-173.
- STEVENS - Métabolisme du fer après gastrectomie partielle. - Ann. Surg. 1959, 149, n° 4, p.534-538.
- SUZMAN - Syndrome of anemia, glossitis and dysphagia. - Arch. Int. Med. 1933, 51, n° 1.
- TARLE Y. - Sur la pathogénie du tableau clinique décrit sous le nom de "syndrome de Plummer-Vinson". - Ann. Oto-laryng., Juin 1957, 74, n° 6, p. 457.
- TARLE Y. - Syndrome dit de Plummer-Vinson et hypothalamus (rôle de la régulation diencéphalique). - Ann. Oto-laryngo., Oct.-Nov. 1957, 74, n° 10-11, p. 785-795.
- TERRACOL J. et SWEET RH. - Diseases of the oesophagus. - Saunders, édit., Philadelphie, 1958, p. 301-307.
- THOMAS A. - Webs and constricting bands in the upper oesophagus.- The Am. J. of Roentgen. 1947, 57, p. 213.
- UTHMAN - Plummer-Vinson syndrome : a case. - Oral Surg. Med. Path. 1965, n° 4, p. 449-453.
- VENTURA - Utilisation du fer alimentaire chez un sujet porteur d'un ulcère ayant nécessité une résection gastrique (Fe 59). - Hematologica, 1963, 48, n° 12, p. 885-901.
- VINSON - Syndrome de Plummer-Vinson. - Bull. Univers. Maryland School Med., Janv. 1928, 12, p. 117-120.

- WALDENSTRÖM J. et KJELLBERG S.V. - The Roentgenological diagnosis of sideropenic dysphagia.-
Acta Radiol. 1939, 20, n° 6, p. 618.
 - WRIGHT R. - Dysphagie sidéropénique chez un malade ayant une rectocolite hémorragique.- Am. J. Med., Fév. 1965, 38, n° 2, p. 274-278.
 - WYNDER E.L. et FRYER J.H.- Considérations étiologiques sur le syndrome de Plummer-Vinson.-
Ann. of Int. Med., Nov. 1958, 49, n° 5, p. 1106-1128.
 - WYNDER E.L., HULTBERG S., JACOBSSON F. et BROSS I.J.
- Environmental factors in cancer of the upper alimentary tractus, a Swedisch study with special reference to the Plummer-Vinson syndrome.- Cancer, 1957, 10, p. 470-487.
 - " - La lésion de Paterson-Kelly. - Brit. Med. J., 31 Mai 1969, 2, n° 5656, p. 530.
 - " - Syndrome de Paterson-Kelly. - Brit. Med. J., 29 Avril 1967, 3, n° 5547, p. 258-259.
-

